

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD  
DEL RESCATE CON ACIDO FOLINICO VIA ORAL  
VS VIA ENDOVENOSA POSTERIOR A LA  
ADMINISTRACIÓN DE DOSIS INTERMEDIAS DE  
METOTREXATE.**

**Instituto Nacional de Pediatría**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE**  
**SUB ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTAN:**

**DRA CLAUDIA ANGELICA BLAS ARROYO**

**TUTOR:**

**DR. ALBERTO OLAYA VARGAS**

**CIUDAD DE MÉXICO DICIEMBRE DE 2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. JOSE N. REYNES MANZOR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL I.N.P.

---

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPTO. DE PRE Y POSGRADO  
DE LA U.N.A.M.

---

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS  
ADSCRITO AL SERV. DE ONCOLOGIA  
DEL I.N.P Y TUTOR DE TESIS.

---

DR. ROBERTO RIVERA LUNA  
SUBDIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE HEMATOONCOLOGIA  
DEL I.N.P. Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DE ONCOLOGIA PEDIATRICA.

---

DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS  
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL I.N.P.

## INDICE

Antecedentes	1
Justificación	7
Objetivo General	7
Hipótesis	7
Clasificación de la investigación	7
Material y métodos	8
Cronograma	18
Resultados	19
Discusión	29
Conclusiones	30
Bibliografía	31
Anexos	34

## RESUMEN

### COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RESCATE CON ACIDO FOLINICO VIA ORAL VS VIA ENDOVENOSA POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE DOSIS INTERMEDIAS DE METOTREXATE.

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia y seguridad del rescate vía oral con ácido folínico en pacientes que reciben dosis intermedias de metotrexate en comparación con los pacientes que reciben rescate con ácido folínico vía endovenosa.

**DISEÑO METODOLÓGICO:** Se trata de un ensayo clínico, comparativo, transversal, aleatorizado ciego.

**SITIO Y FECHA:** Departamento de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, de Abril del 2001 a Enero del 2003.

**MATERIAL Y METODO:** Pacientes que acuden al I.N.P. de 3 a 18 años de edad, ambos sexos, con diagnóstico de alguna enfermedad maligna que requiera de dosis intermedias de metotrexate y que sean asignados a leucovorin V.O. y leucovorin I.V. por aleatorización balanceada a quienes se evaluara eficacia y seguridad del rescate en ambas vías de administración para comprobarlas, considerando como eficacia a los niveles  $<0.03$  micromolas por litro y ausencia de toxicidad clínica al uso de metotrexate a nivel hepático, renal, hematológico, gastrointestinal, neumónico, alérgico, piel, sistema nervioso central

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizara un análisis descriptivo de las variables para conocer si tienen o no distribución normal y conocer las características epidemiológicas de la población en estudio a través de medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizara un análisis bivariado con prueba de  $\chi^2$  para las variables cuantitativas y con T de Student para las variables cualitativas, para comparar ambos grupos, posteriormente se realizara un estudio multivariado para la influencia de otros factores asociados por medio de un análisis de multivarianza.

Posteriormente se realizara un análisis mediante correlación de Pearson (con valor Alfa de 0.05, Beta de 0.02 y poder de 80%) entre las variables estudiadas, y las concentraciones séricas de metotrexate.

**RESULTADOS:** Se revisaron un total de 31 pacientes para rescate con Leucovorín VO de los cuales 18 cumplieron con los criterios de inclusión y para el rescate de IV un total de 29 pacientes y de estos 12 cumplieron con los criterios de inclusión, en donde no se encontró una diferencia en el seguimiento estadístico de rescate VO Vs. rescate VI donde observamos una adecuada eficacia pero observamos cambios en seguridad donde se observa mas toxicidad en la VO la cual requirió de una mayor número de rescates con más de 12 dosis con un rango de 10 a 15 dosis y una dosis de  $15 \text{ mg/m}^2$  en comparación con los rescates IV con un promedio de 10 dosis y un rango de 9 a 12 dosis y una dosis de  $10 \text{ mg/m}^2$  Esto para obtener niveles de metotrexate por debajo de  $.03 \text{ mmol/L}$ .

**CONCLUSIONES:** Se pueden utilizar con la misma seguridad las dos vías, pero se deberá aumentar a 15 dosis, además los padres y el paciente tienen que cumplir con un perfil de compromiso en donde se asegure que se le dará al paciente las dosis indicadas y su hidratación para poder tener el mismo grado de seguridad y eficacia en el rescate de la vía oral en pacientes pediátricos y contar con niveles de metotrexate, para mayor en ambos casos.

## **COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RESCATE CON ACIDO FOLINICO VIA ORAL VS VIA ENDOVENOSA EN PACIENTES CON ADMINISTRACIÓN DE DOSIS INTERMEDIAS DE METOTREXATE.**

### **ANTECEDENTES**

El metotrexate es la droga antineoplásica de uso más frecuente en pediatría, se encuentra clasificado dentro del grupo de antimetabolitos, usada inicialmente por Farber y sus colaboradores en 1948 (1,2,3,4) Es efectivo actualmente en el tratamiento de leucemias agudas linfoblásticas, linfomas no Hodgkin e histiocitosis, ha sido usado en el tratamiento de algunos tumores sólidos como el osteosarcoma. La farmacocinética del MTX ha sido extensamente estudiada y es probablemente la droga anticancerosa mejor comprendida. (1, 2,4).

Su mecanismo de acción esta basado en sus características estructurales como análogo del ácido fólico, que es requerido como cofactor en la síntesis de purinas, timidina y pirimidina. Como resultado de la sustitución de un grupo amino para el grupo hidroxilo, se reduce de su forma tetrahidro con hidrógenos en posición 5, 6, 7 y 8, en la posición 4 del anillo pteridina del ácido fólico, se utiliza como 5-formil o tetrahidrofolatos (FH<sub>4</sub>). En orden de ser activada por reacciones enzimáticas. El metotrexate es un fuerte inhibidor de la enzima dehidrofolatoreductasa al unirse a esta, la cual es responsable de convertir dehidrofolatos a su forma activa tetrahidrofolatos; por conversión de folatos oxidados en esta actividad en formas reducidas; en presencia de metotrexate, al inhibirse este paso, se impide la síntesis de DNA ocasionando muerte celular (1,2,3) Por otro lado, el metotrexate entra a la célula mediante receptores de membrana y por transporte activo, se une por afinidad a la dehidrofolatoreductasa hasta saturar los sitios posibles y acumularse en el espacio intracelular es convertido a poliglutamato, el cual no puede difundir hacia el espacio extracelular, incrementando así su toxicidad, los poliglutamatos son más potentes inhibidores de la dehidrofolatoreductasa y son capaces de inhibir otras enzimas involucradas en la síntesis de purinas y timidina. (5, 6)

La absorción oral de la droga es muy variable, por encima de 80 mg/m<sup>2</sup> existe un fenómeno de saturación de transporte. Por vía subcutánea o intramuscular la absorción es completa. Después de la administración IV de la droga desaparece en el plasma en forma trifásica. La primera fase, debido a la distribución en los líquidos corporales,

con un tiempo medio de unos 45 min. La segunda fase refleja la depuración metabólica renal ( $t_{1/2}$  de 2 a 3.5 horas), la fase media tiene un tiempo medio de unas 10 hrs. y comienza cuando la concentración plasmática se aproxima a 0,1 M. Esta vida media terminal si se prolonga indebidamente, puede ser responsable de serios efectos tóxicos sobre la MO y aparato gastrointestinal. La distribución del MTX en los espacios corporales como las cavidades pleurales o peritoneales pueden producirse, y si esos espacios están expandidos (ascitis, derrame pleural [tercer espacio]) pueden actuar como sitios de almacenamiento y liberar la droga con la consiguiente elevación prolongada de concentraciones plasmáticas y la toxicidad se hace más severa (7,8)

Aproximadamente el 50% de la droga se liga a las proteínas plasmáticas. De la droga absorbida el 40 al 50% de una dosis pequeña (2.5 a 15  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ .) hasta 90 % de una dosis grande (150  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ), se excreta por la orina en 48 hrs, principalmente en las primeras 8 hrs, una pequeña cantidad también se excreta por heces, por vía del tracto biliar. Después de dosis grandes, se ha detectado un metabolito 7 – hidroxilado potencialmente nefrotóxico. La porción de cada dosis de MTX que se excreta normalmente llega rápidamente a la orina por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, por lo tanto el uso de drogas que también experimenten secreción tubular, así como el deterioro de la función renal pueden influir en la respuesta de esta droga(7)

La porción de MTX que se retiene en los tejidos humanos permanece durante mucho tiempo, semanas en riñones y meses en hígado. El MTX retenido dentro de las células se une principalmente a la dehidrofoloreductasa, que así no puede funcionar(7)

La afinidad del MTX por la proteína enzimática citoplásmica es tan grande que la liberación muy gradual de la droga puede representar únicamente las cantidades muy pequeñas que son gradualmente desplazadas por folato y dehidrofolato así como la liberada por las células que mueren.(7)

El MTX se transporta muy poco a través de la barrera hematoencefálica.

Se define como dosis intermedia de MTX, a la administración intravenosa de 1 a 5 gramos por metro cuadrado de superficie corporal, los cuales son administrados de acuerdo a la farmacocinética conocida 20% de la dosis en bolo de una hora y el resto en infusión continua de 24 horas, obteniéndose el pico máximo de 0.5 a 5 horas, detectándose sus metabolitos en orina a las 6 horas de iniciada la infusión,

considerándose una vida media de 8 a 12 horas, excepto en presencia de colecciones extravasculares como líquido de ascitis o pleural o de prótesis, cuando existe una liberación lenta y por consiguiente incremento de la toxicidad. (9, 10).

Aproximadamente 70 a 90% de la dosis es excretada por vía renal en las primeras 6 horas, su depuración puede exceder a la depuración de creatinina, sin embargo en presencia de falla renal, se retarda su depuración y por lo tanto incrementa la toxicidad. (2, 9) La falla renal puede resultar de la administración de altas dosis de MTX sin adecuada hidratación y alcalinización de la orina, presumiblemente por la precipitación del MTX y menor solubilidad de metabolitos en el ácido urinario(7).

En pacientes con depuración de creatinina normal, no hay una buena correlación entre la depuración de MTX y la depuración de creatinina, por lo tanto el manejo óptimo de los pacientes expuestos a MTX dicta que cada curso debe ser estrechamente monitorizado con pruebas de función renal y niveles de MTX para determinar la dosis de duración de rescate con leucovorin. (7)

El MTX también es metabolizado en el hígado a 7 hidroximetotrexate, el cual puede comprometer la citotoxicidad por competir en el transporte celular y poliglutamilación. La depuración de MTX no se altera significativamente con disfunción hepática pero se debe modificar la dosis de MTX en presencia de disfunción hepática para disminuir la toxicidad. (10,11). La disfunción hepática puede ocurrir posterior a la administración de MTX con elevación aguda reversible de los niveles de enzimas hepáticas que se observa posterior a la administración de altas dosis de MTX. La administración crónica de dosis bajas por VO de MTX en pacientes con psoriasis puede ser asociada con fibrosis hepática en el 30% de los pacientes. (7)

Los efectos primarios tóxicos de MTX son mielosupresión y mucositis orointestinal, los cuales ocurren de 5 a 14 días después del inicio de la dosis. ( El desarrollo de reacciones tóxicas esta en relación directa con la concentración de la droga y la duración de la exposición. (12, 13)

La administración de MTX intratecal puede ser asociada con una variedad de efectos neurotóxicos clasificados como aracnoiditis química aguda, disfunción motora, crisis convulsiva y coma. Cuando se combina con irradiación craneal y MTX. I.T., puede causar un síndrome de desmielinización subagudo, manifestado por disfunción cortical y lento aprendizaje.(7)

Los datos clínicos de intoxicación pueden ser anorexia, disminución ponderal progresiva, diarrea sanguinolenta, leucopenia, depresión y coma son los datos



principales de intoxicación fatal. Las lesiones más serias se producen en el tracto intestinal y en la médula ósea. Tumefacción y vacuolización citoplásmica de las células de la mucosa del epitelio intestinal son evidentes a las 6 hrs. Estos cambios están seguidos de descamación de las células epiteliales, extrusión de plasma en el lumen del intestino, e infiltración leucocitaria de la submucosa. En la etapa terminal todo el tracto intestinal muestra una severa enteritis descamativa hemorrágica (3,7,8,13)

La degeneración de la médula ósea se produce rápidamente. A las 24 hrs. hay disturbios evidentes en la maduración de los eritrocitos. La proliferación de precursores eritroides está inhibida, y una parte importante de los elementos eritroides primitivos tienen aspectos de megaloblastos. También hay una rápida alteración patológica de la mielopoyesis, y a los pocos días la médula ósea está aplásica.(7,8)

En pacientes con infusión de 6 horas de MTX, una concentración de 1 micromola por litro fue asociada con el desarrollo de toxicidad significativa, esta toxicidad puede ser prevenida con la administración adecuada de leucovorin, se ha determinado que una concentración de 0.03 micromolas por litro después de la última administración de leucovorin puede ser tolerada por la mayoría de los pacientes. (14)

La nefrotoxicidad observada con la administración de dosis altas de MTX puede retardar la depuración e incrementar el efecto adverso de otras drogas. El daño renal puede estar relacionado con precipitación de metotrexate y 7 OHMTX en orina ácida o bien, directamente relacionada con daño tubular, dilatación tubular estos efectos tóxicos pueden ser prevenidos con hidratación intensa y alcalinización de la orina. La mielosupresión es extremadamente alta con concentraciones de  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  M, esta relacionada con la excreción renal y el tiempo de duración de vida media en plasma del metotrexate, y puede observarse desde las primeras 24 hrs hasta 3 - 4 días de su administración (4,15,16) La toxicidad hepática consiste en elevación transitoria de transaminasas, hiperbilirrubinemia, e incluso fibrosis hepática. Otros efectos adversos incluyen dermatitis con eritema y descamación reacciones alérgicas y neumonitis aguda y neurotoxicidad aguda y crónica, sobre todo cuando se relaciona con radiación. (14, 17).

El leucovorin es una forma reducida del ácido fólico como el 5 formil tetrahidrofolato (THF) o factor citrovorum, con un relativo gran peso molecular de aproximadamente 440 y un tamaño de 8 – 12 Å (18). Se han reportando estudios de la

selectividad en protección en la prevención de citotoxicidad por metotrexate de células normales y menor en líneas de células malignas (19,20).

Siguiendo estudios en tumores animales por Goldin fue quien inicialmente introdujo la utilización de 5-Formyl-THF (factor citrovorum) para el rescate después del tratamiento con metotrexate, observando que esta combinación reduce los efectos tóxicos del metotrexate en tejidos normales sin afectar su efecto antitumoral (22). El leucovorin no necesita la acción de la enzima dehidrofolato reductasa como es el caso del ácido fólico, por lo que no es afectado por el bloqueo de esta enzima por antagonistas del ácido fólico. Esto permite la síntesis de purina y timidina, y por lo tanto de DNA, permitiendo así la síntesis de proteínas. Limita la acción del metotrexate sobre las células normales, pero no tiene efecto reparador sobre daño previo producido como resultado de la nefrotoxicidad por metotrexate. El leucovorin se absorbe fácilmente por vía oral y atraviesa parcialmente la barrera hematoencefálica. Al encontrarse en condiciones ácidas como las que da el estomago la 5-formylTFH<sub>4</sub>, se isomeriza en formas l y d, la forma l es el isomero biológicamente activo, después de la administración oral este es preferentemente absorbido y se convierte en una forma estable 5,10 methylenTHF<sub>4</sub> el cual sobre condiciones neutras, que solo existen en el yeyuno se isomeriza al girar fácilmente, oxidándose y estabilizándose a 5-10 meteniltetrahidrofolato, siendo el intestino sitio de conversión de ácido fólico a 5-THF<sub>4</sub> durante la absorción en el hombre(22,23,24,25) y se concentra principalmente en el hígado. Su metabolismo es principalmente hepático, el cual es activo, en 30 minutos se alcanza a metabolizar un 90% lo cual es mas lento por vía oral y más rápido en 5 minutos cuando se administra por vía intravenosa o intramuscular.(17,26,22) . El metabolismo es rápidamente convertido en (5MTHF) 5 tetrahidrofolato (parte activa) por el hígado y en la mucosa intestinal, es enviado a la circulación al suero en forma de Folato-<sup>3</sup>H identificado como 5-metilTHF<sub>4</sub>-<sup>3</sup>H y es rápidamente transportado y utilizado dentro de los tejidos. La vida media de isomero l es de 30 a 40 minutos, del isomero d de 7 a 8 hrs y de 5 metilTHF<sub>4</sub> es de 3 horas (23). La eliminación primeramente es urinaria (80 – 90 %), el isomero d es excretado en orina sin cambios (24,26) y alguna pequeña parte aparece en heces fecales (5 al 8%)

Su vida activa es de 3 a 6 hrs por lo que su administración debe hacerse en este lapso de tiempo consecutivamente para mantener niveles de rescate adecuado, la duración y la dosis de administración ha sido controvertida, múltiples estudios han demostrado que el rescate con ácido folínico se puede iniciar 24 hrs después de la

administración del metotrexate o hasta 72 hrs después con adecuado éxito terapéutico, en cuanto a la dosis, se han ensayado diferentes dosis dependiendo de los protocolos de quimioterapia, las cuales van desde los 5 mg/kg./dosis con lo que se ha obtenido un adecuado éxito al rescatar a los pacientes, sin embargo se ha demostrado que la dosis adecuada de rescate con leucovorin y el tiempo depende de la farmacocinética en cada paciente ha llevado a la necesidad de estandarizar la dosis con un rango de éxito terapéutico. La vía de administración dependerá principalmente de las dosis administradas de metotrexate, por ejemplo, dosis menores de 500 mgs por m<sup>2</sup> pueden ser rescatados por vía oral o intramuscular sin ningún riesgo. Por otro lado las dosis intermedias son preferentemente rescatadas por vía intravenosa, sin embargo múltiples ensayos clínicos han demostrado actualmente el beneficio de la vía oral aún para dosis intermedias (20). La administración del leucovorin debe continuarse hasta que la concentración sérica de metotrexate sea menor a 10 x 3 molar, < 0.3 μM (23,27,28,29,30). Aunque el ajuste de la dosis y duración seguido de la administración de antagonistas del ácido fólico se basa en los niveles de metotrexate. Se inicia la administración de leucovorin a las 24 hrs después de iniciado el metotrexate ya que la toxicidad en tejidos normales puede ser irreversible después de 40 hrs de la administración del metotrexate (23). No hemos encontrado en la literatura reportes del rescate de metotrexate dosis intermedias con leucovorin vía oral en pacientes pediátricos, pero sí en adultos con buenos resultados (24,20) y en ratas (32)

## **JUSTIFICACIÓN**

En virtud de que se trata de un estudio para valorar la eficacia y seguridad del rescate con ácido folínico por vía oral vs. endovenosa, que pretende modificar la conducta terapéutica que se ha seguido en el Departamento de Oncología en los últimos años, y proponer una vía nueva de aplicación eficaz y segura, considerando como éxito terapéutico la ausencia de efectos tóxicos indeseables, tales como mucositis orointestinal, alteraciones en la función hepática y renal, dermatitis, después de la administración de 9 dosis de ácido folínico vía oral, y durante la segunda semana después de la administración de metotrexate, además que no existe en la literatura reportes en pacientes pediátricos, por lo que es importante ver el comportamiento en estos, con su vigilancia a través de niveles de metotrexate y funcionamiento medular, hepático, renal, gastrointestinal, neumónico, datos clínicos en sistema nervioso central, piel y alérgicos.

Debido a que el manejo es una droga altamente tóxica, se debe asegurar que la administración del ácido fólico vía oral es eficaz para el rescate.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la eficacia y seguridad del rescate vía oral con ácido folínico en pacientes que recibieron dosis intermedias de metotrexate en comparación con los pacientes que recibirán rescate con ácido folínico vía endovenosa.

## **HIPÓTESIS:**

- A) La eficacia del rescate con ácido folínico por vía oral es similar a la vía endovenosa en pacientes que recibieron dosis intermedia de metotrexate.
- B) La seguridad del rescate con ácido folínico por vía oral es similar a la vía endovenosa en pacientes que recibieron dosis intermedia de metotrexate.

## **CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN**

Se trata de un ensayo clínico, comparativo, transversal, aleatorizado ciego.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de ambos géneros
- Edad de 3 a 18 años
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad oncológica, que su tratamiento requiera de la aplicación de dosis intermedias de metotrexate
- Pacientes que sus familiares o tutores firmen la carta de aceptación del protocolo

### **2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Alteraciones de la función hepática previa al uso de la dosis de metotrexate evaluado
- Alteraciones de la función renal previa al uso de la dosis de metotrexate evaluado
- Mucositis orointestinal
- Dermatitis
- Pacientes con terceros espacios.
- Pacientes con prótesis
- Madres no confiables
- 

### **3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

Se estudiara en forma prospectiva los pacientes del departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, que reciben como parte de su tratamiento, metotrexate en dosis intermedia y rescate con leucovorín a dosis de  $15/\text{mg}/\text{m}^2$  dosis, por 9 dosis, iniciando en la hora 48 y a quienes además se les realizará determinación de niveles de metotrexate una hora después de la última dosis de leucovorin. Se formaran dos grupos los cuales se administrara de forma aleatoria y ciega:

A) Leucovorin vía oral.

## B) Leucovorin intravenoso.

La determinación de los niveles de metotrexate, se realizará en el laboratorio de Oncología, mediante un inmunoanálisis enzimático homogéneo destinado al uso en el análisis cuantitativo de metotrexate en suero o plasma humano, utilizando el analizador Vitalab (Boehring) Emit®. Se utiliza para el análisis de compuestos específicos en fluidos biológicos. El análisis se basa en la competencia entre el fármaco presente en la muestra y el fármaco marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6P-DH), por los sitios de unión de anticuerpos. La actividad enzimática se disminuye en el momento de la unión con el anticuerpo, de modo que la concentración del fármaco presente en la muestra puede medirse en función de la actividad enzimática. La enzima activa convierte nicotinamida-adenín-dinucleotido oxidado en NADH, lo cual genera un cambio en la absorbencia que se mide espectrofotométricamente. La G6P-DH sérica endógena no es causa de interferencia por que la coenzima funciona solamente con la enzima bacteriana, empleada en el análisis. Los tres instrumentos principales son un muestreador, un espectrofotómetro y un procesador de datos. Cada análisis requiere de 50µ de suero o plasma. No se puede utilizar sangre entera. La heparina, EDTA y el oxalato constituyen anticoagulantes aceptables.

Para medir la integridad de la función renal que es compleja ya que involucra la filtración glomerular y la reabsorción y secreción tubular, ya que altas dosis disminuyen hasta el 93% en pacientes sin toxicidad y una media del 61% de estos con toxicidad sistémica por metotrexate de la filtración glomerular renal además de que una inadecuada hidratación y alcalinización urinaria, ya que se precipita y disminuye la solubilidad de los metabolitos en orina ácida por lo que se realizaran pruebas de: Filtración glomerular se estimara por la medición de los niveles de creatinina en suero. Los cambios en la función renal pueden de esta manera ser monitorizados por la concentración sérica de creatinina y la función tubular con un general de orina en donde se estará vigilando la presencia de proteínas, eritrocitos y sodio urinario, ya que el metotrexate puede precipitarse en los tubulos renales y ductos colectores ya que la solubilidad del metotrexate en un pH de 5 es superado por una alta concentración.

La función hepáticase evaluará mediante la determinación de pruebas de síntesis como son la determinación de proteínas totales y de albúmina sérica; pruebas de excreción, bilirrubina total y bilirrubina indirecta; pruebas de inflamación, aspartato aminotransferasa, alaninoaminotransferasa, gamaglutamiltransferasa y fosfatasa

alcalina. La evaluación inicial se realizará 24 hr. antes del inicio del metotrexate y la posterior en la primera semana después de la administración del mismo.

En virtud de que se trata de un estudio para valorar la eficacia y seguridad del rescate con ácido folínico por vía oral vs. endovenosa, que pretende modificar la conducta terapéutica que se ha seguido en el Departamento de Oncología en los últimos años, y proponer una vía nueva de aplicación eficaz y segura, considerando como éxito terapéutico la ausencia de efectos tóxicos indeseables, tales como mucositis orointestinal, alteraciones en la función hepática y renal, comparando los resultados de pruebas de funcionamiento hepático y renal con el ciclo anterior y dermatitis, después de la administración de 9 dosis de ácido folínico vía oral, y durante la segunda semana después de la administración de metotrexate.

#### **VARIABLES MEDIDAS**

1. Edad: Numérica continua.
2. Genero: Categórica
3. Diagnóstico: Nominal.
4. Número de cursos previos de metotrexate: Numérica continua.
5. Pruebas de funcionamiento renal y hepático previas al curso de MTX evaluado: Numérica continua.
6. Pruebas de funcionamiento renal y hepático posteriores al curso de MTX evaluado: Numérica continua
7. Biometría hemática previa y posterior al curso de MTX evaluado:
8. Presencia de toxicidad
  - Mucositis: Discontinua
  - Mielosupresión: Categórica
  - Dermatitis: Categórica
  - Reacciones alérgicas: Categórica.
  - Neumonitis aguda: Categórica.
  - Vómitos incoercibles: Categórica
9. Niveles de MTX posteriores a la última dosis de leucovorin: Numérica continua.

#### **4. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.**

**Edad y género:** Pacientes de género masculino y femenino, edad de 3 a 18 años

**Curso de MTX:** Se define como un curso la administración de MTX a dosis de 1 a 2 gr/m<sup>2</sup> SC en 24hrs. 20% en bolo y 80% en infusión continua de 24 hrs. y rescate con leucovorin a dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> por nueve dosis, a intervalos de 3 horas, a partir de la hora 48, dichos pacientes reciben hiperhidratación con líquidos a 3000 ml/m<sup>2</sup>/SC día y alcalinización urinaria con bicarbonato a 50 Meq de solución administrada por un mínimo de 12 horas previas al inicio de la administración hasta terminar la última dosis de leucovorin. Todos los cursos de MTX se administran con intervalos de dos semanas.

**Pruebas de funcionamiento renal:** Creatinina sérica igual o menor a 1 mg /dl  
Sodio urinario.  
E.G.O.

**Pruebas de funcionamiento hepático:** Se tomo en cuenta para evaluar la función hepática la concentración sérica de las siguientes sustancias refiriéndolas a los rangos normales:

Pruebas de síntesis: Proteínas totales

Albúmina

Pruebas de excreción: Bilirrubinas totales

Bilirrubina Indirecta

Pruebas de inflamación: Aspartato aminotransferasa

Alanino aminotrasnferasa

Gamaglutamin transferasa

Fosfatasa alcalina

**Toxicidad:** Se define como toxicidad a los efectos secundarios no deseados debidos a la persistencia de niveles séricos por arriba de .03 micromolas por litro, inmediatamente después de finalizar el rescate con leucovorin. Siendo las principales manifestaciones evaluables:

- a) Mucositis: Inflamación aguda de la mucosa del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano manifestado por eritema de la mucosa oral, odinofagia y disfagia, sialorrea, diarrea y proctitis.



- b) Mielosupresión : Manifestada por disminución en el nivel de hemoglobina, neutrofilos totales y plaquetas, clasificada en cuatro grados según la OMS de acuerdo a la cuenta de neutrofilos totales: 1500 a 2000 grado I, de 1000 a 1500 grado II, de 500 a 1000 grado III, de 0 a 500 grado IV.
- c) Dermatitis: Presencia de áreas eritematosas no papulares directamente asociadas a las primeras 48 horas de la administración de MTX.
- d) Vómitos incoercibles: presencia de vómitos que no responden al manejo habitual con Ondasetron y dexametasona..
- e) Hepática: Alteración de las pruebas hepáticas 2 veces por arriba de lo normal.
- f) Renal: Alteración de las pruebas renales 2 veces por arriba de lo normal.
- g) Alergicas: Presentación clínica de datos alérgicos sistémicos.
- h) Neumónicos: Presentación clínica de datos de neumonitis.

**Manejo óptimo:** Se define el manejo óptimo del paciente que ha recibido MTX a la monitorización de efectos no deseados durante su administración y posterior a la misma

**Dosis óptima:** (dosis adecuada) Entiéndase por dosis óptima de leucovorin aquella que es suficiente para mantener los niveles séricos de MTX por debajo de 0.03 micromolas por litro inmediatamente después de la aplicación de la última dosis de leucovorin sin la presencia clínica de efectos tóxicos ya descritos con anterioridad en este apartado.

**Niveles de MTX:** Se define a la concentración sérica determinada posterior a la administración de leucovorin la cual no debe ser mayor a 0.03 micromolas por litro

**Éxito terapéutico:** se considerara éxito terapéutico cuando el paciente evaluado presente niveles menores a 0.03 micromolas por litro de MTX en sangre inmediatamente después de las 9 dosis de ácido folínico y que no presente uno o varios efectos tóxicos debidos a la dosis de MTX evaluada hasta 15 días después de esta.

## **CRITERIOS DE TOXICIDAD**

**GRADO 0:** significa carente de toxicidad

### 1. Hematológica:

IV:	Neutrófilos totales < 500/ml, o plaquetas < 25,000/ml, Hb < 6.5 g/100 mls
III:	Neutrófilos > de 500 y < de 1000, plaquetas 25 a 49.9, Hb de 6.5 a 7.9 g/100 mls
II:	Neutrófilos > 1000 y < 15000, plaquetas 50 a 74.9, Hb de 5 a 8 g/100 mls.
I	Neutrófilos > 1500 y < 2000, plaquetas 75 000 a normal, Hb > de 8 y < de 10g/100 mls.
0:	Neutrófilos > 2000, plaquetas > de 100,000/ml, Hb > de 10g/100 mls.

### 2. Hepático:

- IV: Muerte asociada a falla hepática.
- III: Coma o ascitis sintomática que no responde a tratamiento médico y no se encuentra relacionada a tumor, hipoalbuminemia. Insuficiencia cardiaca congestiva secundaria, hipertensión porta con varices esofágicas sangrantes que ponen en peligro la vida del paciente.
- II: Pruebas de función hepática 5 veces por arriba de lo normal.
- I: Pruebas de función hepática 2 a 5 veces por arriba de lo normal.  
paciente asintomático.
- 0: Pruebas de función hepática menos de 2 veces por arriba de lo normal, o normal

### 3. Pulmonar: (no se relaciona a infección, enfermedad cardiaca o anemia).

- IV: Muerte por falla pulmonar.
- III: Disnea en reposo, de pequeños esfuerzos (no puede realizar actividades cotidianas de cuidado personal).
- II: Disnea con actividad o disminución al 50% de las pruebas de funcionamiento pulmonar.
- I: Cambios radiológicos sin síntomas o alteraciones de las pruebas de función pulmonar en un 25 a 49%.
- 0: Paciente asintomático sin cambios radiológicos.

### 4. Gastrointestinal:

- IV: Perforación o sangrado

III: Vómito incoercible, úlceras en el tracto gastrointestinal, incapacidad para la alimentación por vía oral, diarrea con sangre.

II: Nausea y vómito, puede alimentarse por vía oral.

I: Nausea, ardor, sin deshidratación.

0: Asintomático.

### **5. Renal:**

IV: Creatinina  $> 6.0$ , Proteinuria: Síndrome nefrótico, hematuria requiere transfusión, Sodio urinario

III: Creatinina  $3.1 - 6$ , Proteínura  $4+$  ó  $> 1.0$  g/100 ml ó  $> 10$  g/l, Hematuria : macroscopica con coagulos, Sodio urinario:

II: Creatinina  $1.5 - 3$ , Proteínuria  $1+$  ó  $< 3$  a  $10$  grs/l, Hematuria macroscopica no coagulos, Sodio urinario:

I: Creatinina  $> de 1.5$ , Proteinuria:  $< 0.3$ g/100 ml ó  $< 3$  g/l, Hematuria: Presencia de microhematuria. Sodio urinario:

0: Creatinina: De acuerdo a edad, Proteinuria: Negativa, Hematuria: Negativa, Sodio urinario:

### **5. Sistema nervioso periférico.**

IV: Respiración disfuncional secundaria a debilidad muscular, parálisis de alguna extremidad, constipación.

III: Alteraciones en la sensibilidad, debilidad severa, disfunción vesical, dolor en extremidades.

II: Reflejos osteotendinosos ausentes, parestesias severas, debilidad mínima

I: Reflejos osteotendinosos disminuidos, parestesias mínimas, constipación mínima.

0: Asintomático.

### **6. Sistema nervioso central:**

IV: Estado epiléptico, estado eléctrico, coma.

III: Confusión, sopor o estupor, cefalea severa.

II: Ansiedad severa, depresión moderada, cefalea moderada, somnolencia

I: Ansiedad mínima, depresión mínima, cefalea mínima, letargo.

0: Asintomático.

### **7. Piel y faneras:**

IV: Dermatitis exfoliativa, necrosis necesitando cirugía.

III: Ulceración y/o necrosis

II: Presencia de vesículas, fibrosis subepidérmica, alopecia severa.

I: Eritema transitorio, pigmentación, alopecia mínima

0: Asintomático.

### **8. Alergia:**

IV: Anafilaxia.

III: Broncoespasmo, necesita tratamiento parenteral.

II: Broncoespasmo, no necesita tratamiento parenteral

I: Edema.

0: Ausente.

El grado de toxicidad reflejará el grado de mayor severidad en un periodo de 24 horas, cuando se obtienen 2 criterios para el mismo aparato.

### **10. Recolección de la información:**

Se realizara en las hojas especialmente diseñadas para ello y mostradas en el anexo 1

### **11. Eficacia:**

Será calculada con los siguientes parámetros:

- 1) Niveles de metotrexate al terminar rescate con ácido folínico, que sean  $\leq$  0.03 mmol/l.
- 2) Ausencia de toxicidad asociada a la exposición de metotrexate en los siguientes 14 días posteriores a su aplicación.

### **12 Seguridad:**

Se valorarán los efectos tóxicos del ácido folínico en las siguientes 72 hrs posterior a su aplicación:

- 1) Dermatológicas: rash, prurito, eritema, urticaria.

- 2) Respiratorias: Jadeo.
- 3) Misceláneos: Reacciones anafilácticas

## 5. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA:

Se calculo el tamaño de la muestra sobre la base de un estudio anterior realizado en este instituto en donde se evaluó la eficacia del ácido folínico vía endovenosa con la siguiente formula:

$$N = \frac{P1 \times (100-P1) + P2 \times (100 - P2)}{(P2 - P1)^2 \times f(\alpha\beta)}$$

Donde se estableció un valor  $\alpha$  de 0.05, un valor de  $\beta$  de 0.1 y un poder de 0.9, con lo que se calculo un tamaño de muestra de 35 pacientes por un grupo más 5 pacientes por grupo debido al riesgo de abandono del estudio con tal motivo cada grupo estará constituido por un total de 40 pacientes.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizara un análisis descriptivo de las variables para conocer si tienen o no distribución normal y conocer las características epidemiológicas de la población en estudio a través de medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizara un análisis bivariada con prueba de  $\chi^2$  para las variables cuantitativas y con T de Student para las variables cualitativas para comparar ambos grupos, posteriormente se realizara un estudio multivariado para la influencia de otros factores asociados por medio de un análisis de multivarianza

Posteriormente se realizara un análisis mediante correlación de Pearson (con valor Alfa de 0.05, Beta de 0.02 y poder de 80%) entre las variables estudiadas, y las concentraciones séricas de metotrexate.

## TECNICA DE ALEATORIZACIÓN:

Se asignaran a los pacientes a través de una asignación aleatoria por medio de tablas en bloques de 12, de tal manera que los grupos estarán equilibrados.

## **6. CONSIDERACIONES ETICAS:**

El Proyecto se someterá a la revisión del Comité de Investigación y ética del Instituto Nacional de Pediatría.

Se solicitará consentimiento informado a cada uno de los padres o tutores de los niños, en donde se informara de las ventajas y posibles implicaciones de la participación del estudio (Anexo III) De no aceptar los familiares del niño de ingresar al estudio, no afectará bajo ningún motivo su atención posterior (en caso necesario) en la Institución.

## **7.CRONOGRAMA:**

- 1) Realización de protocolo Marzo y abril del 2001
- 2) Presentación del proyecto para su aprobación de la comisión de investigación Mayo/01
- 3) Recolección de datos de Agosto de 2002 a Diciembre del 2002.
- 4) Procesamiento de datos Diciembre de 2004
- 5) Elaboración del informe final: Diciembre de 2004
- 6) Entrega del informe Final: Diciembre de 2004

## RESULTADOS

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
EDAD	Between Groups	149.469	18	8.304	2.494	.055
	Within Groups	39.950	12	3.329		
	Total	189.419	30			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
CURSO #	Between Groups	1058.774	18	58.821	3.836	.011
	Within Groups	184.000	12	15.333		
	Total	1242.774	30			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
CR0	Between Groups	3.023	18	.168	.160	1.000
	Within Groups	10.525	10	1.052		
	Total	13.547	28			
CR14	Between Groups	4.750	18	.264	.172	.999
	Within Groups	13.817	9	1.535		
	Total	18.567	27			
EGOPRT0	Between Groups	664.919	18	36.940	.581	.855
	Within Groups	762.500	12	63.542		
	Total	1427.419	30			
EGOERIT0	Between Groups	49.048	18	2.725	.600	.841
	Within Groups	54.500	12	4.542		
	Total	103.548	30			
EGOPRT14	Between Groups	15.484	18	.860	.	.
	Within Groups	.000	12	.000		
	Total	15.484	30			
EGOERI14	Between Groups	22.919	18	1.273	.624	.823
	Within Groups	24.500	12	2.042		

	Total	47.419	30			
NAURIN0	Between Groups	11150.764	18	619.487	.489	.906
	Within Groups	11404.200	9	1267.133		
	Total	22554.964	27			
NAURIN14	Between Groups	10058.407	18	558.800	.782	.688
	Within Groups	7145.800	10	714.580		
	Total	17204.207	28			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AST0	Between Groups	7295.047	18	405.280	.232	.997
	Within Groups	20964.050	12	1747.004		
	Total	28259.097	30			
AST14	Between Groups	11296.040	18	627.558	.221	.997
	Within Groups	28346.167	10	2834.617		
	Total	39642.207	28			
ALT0	Between Groups	61315.510	18	3406.417	.129	1.000
	Within Groups	316013.200	12	26334.433		
	Total	377328.710	30			
ALT14	Between Groups	14852.971	18	825.165	1.456	.276
	Within Groups	5669.167	10	566.917		
	Total	20522.138	28			
GGT0	Between Groups	1864.000	18	103.556	.714	.732
	Within Groups	870.000	6	145.000		
	Total	2734.000	24			
GGT14	Between Groups	414.051	18	23.003	.724	.720
	Within Groups	127.167	4	31.792		
	Total	541.217	22			
PRTT0	Between Groups	8.350	18	.464	1.212	.398
	Within Groups	3.446	9	.383		
	Total	11.796	27			
PRTT14	Between Groups	10.327	18	.574	3.255	.075
	Within Groups	1.057	6	.176		
	Total	11.384	24			
ALB0	Between Groups	11.928	18	.663	1.793	.187



	Within Groups	3.326	9	.370		
	Total	15.254	27			
ALB14	Between Groups	7.955	18	.442	.457	.908
	Within Groups	5.803	6	.967		
	Total	13.757	24			
GLOB0	Between Groups	14.786	18	.821	2.381	.092
	Within Groups	3.104	9	.345		
	Total	17.890	27			
GLOB14	Between Groups	6.155	18	.342	1.614	.313
	Within Groups	1.060	5	.212		
	Total	7.214	23			
BI0	Between Groups	2.675	18	.149	1.055	.489
	Within Groups	1.267	9	.141		
	Total	3.942	27			
BI14	Between Groups	1.242	18	6.901E-02	.320	.931
	Within Groups	.431	2	.215		
	Total	1.673	20			
BT0	Between Groups	1.957	18	.109	2.144	.122
	Within Groups	.456	9	5.071E-02		
	Total	2.413	27			
BT14	Between Groups	1.507	18	8.373E-02	.723	.720
	Within Groups	.347	3	.116		
	Total	1.854	21			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
VOMITOS	Between Groups	.000	18	.000	.	.
	Within Groups	.000	12	.000		
	Total	.000	30			
MUCOCITI	Between Groups	23.435	18	1.302	31.247	.000
	Within Groups	.500	12	4.167E-02		
	Total	23.935	30			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
--	--	----------------	----	-------------	---	------

SNP	Between Groups	.000	18	.000	.	.
	Within Groups	.000	12	.000		
	Total	.000	30			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
HB	Between Groups	35.112	18	1.951	.680	.775
	Within Groups	31.575	11	2.870		
	Total	66.687	29			
LEUCOS	Between Groups	69191244.19.355	18	38439580.1.075	162.004	.000
	Within Groups	28473000.000	12	2372750.000		
	Total	69475974.19.355	30			
NT	Between Groups	34725466.190	18	1929192.566	2.306	.089
	Within Groups	8365426.500	10	836542.650		
	Total	43090892.690	28			
PLAQ	Between Groups	46433328.8709.677	18	25796293.817.204	1.319	.317
	Within Groups	23460445.0000.000	12	19550370.833.333		
	Total	69893773.8709.677	30			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PIEL	Between Groups	.000	18	.000	.	.
	Within Groups	.000	12	.000		
	Total	.000	30			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
SNC	Between Groups	.000	18	.000	.	.
	Within Groups	.000	12	.000		
	Total	.000	30			

		Sum of	df	Mean	F	Sig.
--	--	--------	----	------	---	------

		Squares		Square		
ALERGICA	Between Groups	.000	18	.000	.	.
	Within Groups	.000	12	.000		
	Total	.000	30			

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
NEUMONI T	Between Groups	8.710	18	.484	.	.
	Within Groups	.000	12	.000		
	Total	8.710	30			

## DISCUSIÓN

Se revisaron un total de 31 pacientes para rescate con Leucovorín VO de los cuales 18 cumplieron con los criterios de inclusión y para el rescate de IV un total de 29 pacientes y de estos 12 cumplieron con los criterios de inclusión, en donde no se encontró una diferencia en el seguimiento estadístico de rescate VO Vs. rescate VI donde observamos una adecuada eficacia pero observamos cambios en seguridad donde se observa mas toxicidad en la VO la cual requirió de una mayor número de rescates con más de 12 dosis con un rango de 10 a 15 dosis y una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> en comparación con los rescates IV con un promedio de 10 dosis y una rango de 9 a 12 dosis y una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> Esto para obtener niveles de metotrexate por debajo de .03 mmol/L .

Como en lo reportado en la literatura encontramos también pacientes con mielosupresión que en ambos grupos los pacientes reportaron neutropenias con un rango de 556 a 5600 y para la IV de 700 a 7625 y para plaquetas desde 45000 a 656000 en la VO y 75000 a 437000 sin significancia estadística, y dentro de los parámetros de días que se reportan entre el quinto y el catorceavo día posterior a la administración de dosis intermedias de metotrexate, en nuestros pacientes al igual a lo reportado acerca de la depuración hepática del metotrexate con elevación aguda reversible de enzimas hepáticas encontramos que en cuanto a la toxicidad hepática reportada en este estudio observamos que aunque hubo elevación transitoria de las transaminasas después de los días 14 posterior a la administración del metotrexate, con toxicidad grado III con elevación de transaminasas entre 2 y 5 veces por arriba de lo normal pero que posteriormente se recupero el paciente solo y pudiéndose continuar después la aplicación de metotrexate a dosis intermedias en cuanto le tocaba una vez más su aplicación de acuerdo al protocolo asignado para su patología, hasta el cierre del estudio no encontramos reportada mayor toxicidad hepática como se reporta en algunos estudios llegando hasta la fibrosis hepática sobre todo en pacientes con manejo crónico de metotrexate, tomando en cuanto que en algunos casos de rescate de Leucovorín por VO fue de una media de 58 veces la aplicación del metotrexate a dosis intermedias aunque en la literatura se reporta que esta mas relacionado con administración de metotrexate por VO en forma crónica.

Lo mismo observamos en toxicidad a nivel urinario con sangrado microscópico sólo manejado con aumento en la hiperhidratación en las dos presentaciones de los rescates tanto por VO como por IV; inclusive observamos una proteinuria transitoria en uno de los pacientes con rescate por IV auto remitida. A nivel renal estuvo la creatinina no mayor de 1 para ninguna de las dos presentaciones de rescate tanto VO como IV por lo que no se presento toxicidad a este nivel y la toxicidad a nivel hematológico que reportaron nuestros pacientes, así como se describe en la literatura desencadenada por una mala excreción renal y mayor permanencia del metotrexate en plasma que se desencadena tras 40 hrs del metotrexate circulante en plasma y mielosupresión secundaria, ya que no se le puede atribuir en este caso a la función renal inadecuada de nuestros pacientes.

Al observar el comportamiento a nivel de tubo digestivo los pacientes no reportaron en las dos series datos de vómitos incoercibles ya que todos tuvieron apoyo antiemético a

pesar de que se reporta que puede presentarse aun con antieméticos, además de que todos los pacientes tuvieron terapia de triple intratecal que por si misma puede ocasionar vómitos y datos de toxicidad a nivel de sistema nervioso central y sistema nervioso periférico que en nuestros pacientes de los dos grupos controles no se reportaron ni por la intratecal ni por el manejo de metotrexate.

En piel y datos de alergia tampoco encontramos datos de toxicidad en los dos grupos de rescate IV y VO como los reportados que se llegan a presentar como dermatitis con eritema, descamación y reacciones alérgicas

En el aparato respiratorio en los dos rescates si encontramos datos de toxicidad que se refieren también en las publicaciones reportando una neumonitis grado 3 para la VO y una grado 1 para la IV, que requirieron apoyo solo con oxígeno también auto limitándose.

Tomando en cuenta que las edades medias de nuestros pacientes de VO fue de 8 años y los de IV de 3 años esto no es concluyente ya que la edad y comportamiento puede variar ya que unos son lactantes principalmente y otros escolares.

Además se deberá tomar en cuenta que algunos pacientes principalmente en los de rescate de VO tuvieron una media de 58 cursos de metotrexate de dosis intermedias y para la IV de 15 encontrando en la literatura que a mayor exposición mayor toxicidad sobre todo en forma crónica que nuestros pacientes en los dos grupos no presentaron hasta el momento, demostrando que es una forma segura y eficaz con la correcta selección de pacientes y seguimiento adecuado.

## **CONCLUSIONES**

En cuanto a la toxicidad observada en ambos rescates no tuvo una significancia estadística por lo que se demuestra que el rescate de Leucovorín por VO en dosis intermedias de metotrexate es una forma segura y efectiva. Observamos que el incremento del mayor número de rescate por VO se deba secundariamente a idiosincrasia de cada paciente de la absorción de Leucovorín a nivel intestinal y a la asociación de una administración correcta de la hidratación y administración de Leucovorín en su domicilio. Pero sin generalizarla pudiéndose sólo aplicar en pacientes que cumplan un perfil de compromiso de los padres y del paciente a estarse administrando y tomando los rescates con el horario y dosis indicadas además de tener como apoyo niveles de metotrexate a cualquier hora para evitar datos de intoxicación ya que de lo contrario siendo uno de los objetivos disminuir los días de estancia intrahospitalaria y costo secundario a éstos, se incrementarían ingresando con datos de toxicidad por metotrexate.

## CONCLUSIONES LEUCOVORIN IV

Se tomaron muestras de 27 pacientes,, de los cuales 7 fueron mujeres y 20 fueron hombres, los valores de creatinina en el día 0 en 26 de 27 pacientes con una mínima de .20 y una máxima de 10.86, con una media de 1.15, y una desviación estándar de 2.38, , la creatinina del día 14 se tomo en 23 de 27 pacientes con una media de .20 una máxima de 6.71 y una media de .71, y una desviación estándar de 1.39, , se realizo toma de EGO día 0 en 26 DE 27 pacientes con reporte de proteínas con un mínimo de 0 y un máximo de 100, media de 3.85 y SD 19.61 y eritrocitos DIA 0 26/27 de un mínimo de 0 y un máximo de 5 con una media de .35 y una desviación estándar de 1.06, en el día 14 se realizo EGO a 22 de 27 pacientes con las proteínas de mínimo 0 y máximo 100, con una media de 4.55 y una SD reportaron 21.32, los eritrocitos mínima y máxima de 0, el Na urinario se tomo en 22 de 27 pacientes con un mínimo de 15 y un máximo de 158, con una media de 78.32 y una SD 29.65, el Na urinario al día 14 se tomo en 19 de 27 pacientes con un mínimo de 35 y un máximo de 168 con una media de 80.58, y una SD de 36.85, de las pruebas hepáticas la AST del día 0 se realizo en 26 de 27 con una mínima de 12 y una máxima de 359, con una media de 53.27 y una DS 71.29, la AST del día 14 se realizo en 24/27 con mínimo de 8 y máximo de 497, con una media 48.29 y una SD 97.35,, la ALT día 0 se hizo en 25/27 con una mínima de 9 una máxima de 445, una media de 53.76, una SD 89.37, la ALT día 14 24/27 con una mínima de 0 máxima de 380 una media de 53,42 y una SD 82.48, la GGT 0, se realizo en 20/27 con una mínima de 9, máxima de 278, media de 39,55, SD 59.10, loa GGT 14 se realizo en 22/27 con una mínima de 7 una máxima de 278 una media de 35.73, y una SD 56.26, proteínas totales día 0 en 23/27, con una mínima de 3.09, una máxima de 7.20, una media de 6.0278 y una SD .8563, las proteínas totales del día 14 se realizo solo en 18/27 con una mínima de 5.50 una máxima de 7.20 una media de 6.2489 y una SD .4730, la albúmina en el día 0, se realizo en 21/27 con una mínima de 2.10, una máxima de 4.60, una media de 3.6505 y una SD de .5774, la albúmina de día 14 se realizó en 21/27 con una mínima de 2.90, una máxima de 4,60, una media de 3.6676 y una SD DE .4180, la globulina del 0 en 21/27 con una mínima de 1.50, máxima de 4.30. una media de 2.5233 y una SD .6688, la globulina del día 14 se realizo en 17/27, con un mínimo de 2.00, máxima de 3.16 una media de 2.4382, DS .3165, las bilirrubinas del día 0 la indirecta 24/27 con una mínima de 0, una máxima de 1.30 , una media de .5846 y una SD de 35.3567, la indirecta del día 14 con 20/27 con una mínima de .20, una máxima de 2.20, una media de 0,6400, y una SD .4515, la Total del día 0, se tomaron en 24/27 una mínima de 0.30, una máxima de 3.70, una media de .9238, y SD 0.7953, la total del día 14 se tomo en 18/27, una mínima de 0.30, máxima de 3.80, media de 1.0572, y SD 0.8290, en cuanto a las complicaciones medicas los pacientes presentaron 27/27 con vómitos mínima de 0, máxima de 1, media de 3.70E-02, SD 0.19, mucocitis 27/27, con una mínima de 0, máxima de 4, media de 0.59, SD 1.37, las complicaciones a nivel se Sistema nervioso periférico con 27/27 ninguno presento esta complicación reportándose todo en 0, la Hb se tomo en 27/27 con una mínima de 9.80 máxima de 14.90, media de 11.7741, SD 1.3102, los leucocitos se tomaron en 27/27 con una mínima de 1,200, máxima de 12,500, media de 3,796, SD de 2376.40, los neutrofilos totales se tomaron 27/27 con una mínima de 700, máxima de 7,625, media de 2,261.59 y SD 1,683.55, las plaquetas se reportaron 27/27 con una mínima de 75 000, máxima de 437,000, una media de 240,711.11 y SD 102.065.62, en piel se reportaron 26/27 con una mínima de 0, máxima de 3, con una media de 0.12, en sistema nervioso periférico se reportaron 26/27, todos en 0, en alérgicos 26/27 todos en 0, neumonitis 26/27 con una mínima de 0, máxima de 1, media de 3.85 E-02, SD de 0.20, los niveles de metotrexate se realizaron en los 27/27 con una mínima de 0.00, una máxima de 1.0900, con una media de 0.132185, SD de 0.241737

## CONCLUSIONES LEUCOVORIN VO

Se tomaron muestras de 31 pacientes, de los cuales 16 fueron mujeres y 15 fueron hombres, los valores de creatinina en el día 0 en 29 de 31 pacientes con una mínima de .20 y una máxima de 4.0, con una media de 0.4717, y una desviación estándar de 0.6956, la creatinina del día 14 se tomo en 28 de 31 pacientes con una media de .20 una máxima de 4.00 y una media de 0.5775, y una desviación estándar de 0.8293, se realizo toma de EGO día 0 en 31/31 pacientes con reporte de proteínas con un mínimo de 0 y un máximo de 30 con una media de 1.77 y SD 6.90 y eritrocitos de un mínimo de 0 y un máximo de 10 con una media de 0.42 y una desviación estándar de 1.86, en el día 14 se realizo EGO a 31/31 pacientes con las proteínas de mínimo 0 y máximo 4, con una media de 13 y una SD 0.72, reportaron los eritrocitos día 14 con un mínima 0 y máxima de 7, media de 0.23, SD 1.26, el Na. urinario se tomo en 28/31 pacientes con un mínimo de 0 y un máximo de 137, con una media de 69.54 y una SD 28.90, el Na. urinario al día 14 se tomo en 29 de 31 pacientes con un mínimo de 26 y un máximo de 139 con una media de 69.69, y una SD de 24.79, de las pruebas hepáticas la AST del día 0 se realizo en 31/31 con una mínima de 10 y una máxima de 10, con una máxima de 210, una media de 41.69, y una DS 37.63, la AST del día 14 se realizo en 29/31 con mínimo de 8 y máximo de 497, con una media 48.29 y una SD 97.35, la ALT día 0 se hizo en 31/31 con una mínima de 9 una máxima de 642, una media de 53.10, una SD 112.15, la ALT día 14 29/31 con una mínima de 10 máxima de 118, una media de 36.17 y una SD 27.07, la GGT 0, se realizo en 25/31 con una mínima de 9, máxima de 53, media de 19,40, SD 10.67, la GGT 14 se realizo en 23/31 con una mínima de 8 una máxima de 28 una media de 16.65, y una SD 4.96, proteínas totales día 0 en 28/31, con una mínima de 3.80, una máxima de 7.60, una media de 6.4229 y una SD .6610, las proteínas totales del día 14 se realizo 25/31 con una mínima de 4.07 una máxima de 7.80 una media de 6.2152 y una SD .6887, la albúmina en el día 0, se realizo en 28/31 con una mínima de 1.80, una máxima de 6.49, una media de 3.7771 y una SD de 0.7516, la albúmina de día 14 se realizó en 25/31 con una mínima de 2.90, una máxima de 6.80, una media de 3.94.68 y una SD DE .7571, la globulina del 0 en 28/31 con una mínima de 0.12, máxima de 4.20. una media de 2.5829 y una SD .8140, la globulina del día 14 se realizo en 24/31, con un mínimo de 0.87, máxima de 3.15 una media de 2.2808, DS 0.5601, las bilirrubinas del día 0 se tomaron en 28/31 la indirecta con una mínima de 0.00, una máxima de 1.80, una media de 0.5021 y una SD de 38.21, la indirecta del día 14 se tomo en 21/31, con una mínima de 0, una máxima de 1.20, una media de 0,3633, y una SD 0.2832, la Total del día 0, se tomaron en 28/31 una mínima de 0.10, una máxima de 1.52, una media de 0.6482, y SD 0.2989, las bilirrubinas totales del día 14 se tomo en 22/31 una mínima de 0.09, máxima de 1.40, media de 0.5032, y SD 0.2972, en cuanto a las complicaciones medicas los pacientes presentaron con 31/31 con vómitos mínima y máximo 0, máxima, mucocitis 31/31, con una mínima de 0, máxima de 4, media de 0.26, SD 10.89, las complicaciones a nivel de Sistema nervioso periférico con 31/31 ninguno presento esta complicación reportándose todo en 0, la Hb se tomo en 30/31 con una mínima de 9.10 máxima de 15.10, media de 12.0100, SD 1.5164, los leucocitos se tomaron en 31/31 con una mínima de 1,700, máxima de 88,000, media de 6,551.61, SD de 15,217.977, los neutrofilos totales se tomaron 29/31 con una mínima de 552, máxima de 5,600, media de 2,104.10 y SD 1,240.55, las plaquetas se reportaron 31/31 con una mínima de 45 300, máxima de 656,000, una media de 310,106.45 y SD 125,636.58, en piel se reportaron 31/31 con 0 en todo lo mismo que en sistema nervioso periférico se reportaron 31/31, todos en 0, en alérgicos 31/31 todos en 0, neumonitis 31/31 con una mínima de 0, máxima de 3, media de 9.68 E-02, SD de 0.54, los niveles de metotrexate se realizaron en los 31/31 con una mínima de 0.00, una máxima de 18.00, con una media de 0.664806, SD de 3.221804

## CONCLUSIONES DESCRIPTIVAS ENTRE IV Y VIA ORAL

Se realizó una comparación entre dos grupos en el manejo del rescate de Leucovorín IV vs. VO posterior a la administración de dosis intermedia de metotrexate en una tabla de ANOVA y encontrando:

Edad para el grupo de VO fueron 18 con una media de 8.304, Para el grupo IV 12 pacientes con una media 3.329 y una F de 2.494 con una P de .055.

En el número de cursos para VO tuvo una media de 58.821 y para IV de 15.333 con una F de 3.833 y una P de .011.

Para la Creatinina antes de la administración de metotrexate tuvo una media para el grupo de VO de .168 y para la IV de 1.052 con una F de .160 y una P de 1.000.

Para la creatinina día 14 tuvo la VO una media de .264 y la IV de 1.535 con una F de .172 y una P de .999.

Las proteínas en el general de orina antes de la administración de metotrexate en la VO tuvo una media de 36.940 y en la IV de 63.542, con una F de .581 y una P de .855.

La presencia de eritrocitos antes de la administración del metotrexate para la VO fue de 2.725 y para la IV de 4.542 con una F de .600 y una P de .841.

Las proteínas en el general de orina en el día 14 en la VO fue de .860 y en la IV de .000 donde no se realizó la prueba de ANOVA por no contar con los valores posteriores a la administración de metotrexate a dosis intermedias por lo que esta variable no es evaluable.

Los eritrocitos del general de orina en el día 14 tuvo una media para la VO de 1.273 y para la IV de 2.042 con una F de .624 una P de .823.

El sodio urinario antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de 619.487 y para la IV 1267.133 con una F de .489 y una P de .906.

El sodio urinario del día 14 para la VO con una media de 558.800 y para la IV de 714.580 con una F de .782 y una P de .688.

Las AST antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de 405.280 y para la IV 1747.004 con una F de .232 y una P de .997.

Las AST del día 14 tuvo una media de 627.558 y para la IV de 2834.617 con una F de .221 y una P de .997.

Para la ALT antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de 3406.417 y para la IV 26334.433 con una F de .129 y una P de 1.000.

Para la ALT día 14 para la VO tuvo una media de 825.165 y para la IV 566.917 con una F de 1.456 y una P de .276.



La GGT antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de 103.556 y para la IV de 145.000 con una F de .714 y una P de .732.

En la GGT del día 14 para la VO tuvo una media de 23.003 y para la IV de 1.792 y una F de .724 y una P de .720.

Con las Proteínas totales antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de .464 y para la IV de .383 con una F de 1.212 y una P de .398.

Las proteínas totales del día 14 en la VO fue de .574 y para la IV de .176 una F de 3.255 y con una P de .075 .

En cuanto a la Albumina antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de .663 y para la IV de .370 con una F de 1.793 y una P de .187.

La Albumina del día 14 para VO tuvo una media de .442 y para la IV de .967 con una F de .457 y una P de .908.

Para las Globulinas antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de .821 y para la IV de .345 con una F de 2.381 y una P de .092.

En las Globulinas del día 14 para la VO la media es de .342 y para la IV de .212 con una F de 1.614 y una P de .313.

Las Bilirrubinas indirectas antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de .149 y para IV .141 con una F de 1.055 y una P de .489.

Para las Bilirrubinas indirectas del día 14 para la VO presentaron una media de 6.901 y para la IV de .215 con una F de .320 y una P de .931.

Las Bilirrubinas totales antes de la administración del metotrexate para la VO tuvo una media de .109 y para la IV de 5.071 con una F de 2.144 y una P de .122.

Para las Bilirrubinas totales del día 14 para VO tuvieron una media de 8.373 y para la IV de .116 con una F de .723 y una P de .720.

Los Vómitos se reportaron en las dos administraciones como nulos por lo que no representan toxicidad.

En cuanto a la Mucocitis después de la administración de metotrexate para la VO tuvieron una media de 1.312 y para la IV de 4.16 con una F de 31.247 y una P de .000 por lo que no tiene significancia.

En el Sistema Nervioso Periférico se encontró en los dos grupos que ninguno presentó datos de toxicidad en este sistema.

En cuanto al Sistema Hematológico nos encontramos en primer lugar que para la hemoglobina para VO se encontró una media de 1.951 y para IV de 2.870 con una F de .680 y una P de .775.

Los Leucocitos para la VO con una media de 384395801.1 y para la IV de 2372750.000 con una F de 162.004 y una P de .000.

En los Neutrofilos Totales se observó para la VO 1929192.566 y para la IV 836542.650 con una F de 2.306 y una P de .89.

En las Plaquetas tuvimos una media para la VO de 25796293817 y para la IV 19550370833 con una F de 1.319 y una P de .317.

En la Piel, Sistema Nervioso Central y Reacciones Alérgicas en ninguno de los dos rescates con Leucovorín VO e IV posterior a la administración de metotrexate a dosis intermedias se registraron toxicidades en estos sistemas.

En cuanto a Datos de Neumonitis que hubieran presentado después de la administración de metotrexate a dosis intermedias se observó que para el grupo VO tuvo una media de .484 y para la IV de .000 sin reportarse ni F, ni P.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- 1) Baram J. Allegra CJ, Fine RL et al Effect of metotrexate on intracellular folate pools in purified myeloid precursor cells from human bone marrow. *J Clin Invest* 79: 692-7, 1987.
- 2) Bleyer WA. The clinical pharmacology of metotrexate. *Cancer* 1978; 41: 36-51
- 3) Pizzo Philip A Principles and practice of pediatric Oncology Second edition J:B. Lippincott company Philadelphia 215 – 217.
- 4) Emil Frei III, Norman Jaffe, et al New approaches To cancer chemotherapy with Methotrexate *The New England Journal of Medicine* 292,(19) April 846-851.
- 5) Campbell M.A. Perrier DG, Metotrexate bioavailability and pharmacokinetics. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 69:833-38.
- 6) Chabner B.A. Allegra CJ Polyglutamation of metotrexate *J. Clin Invest.* 1985;76:907-12
- 7) Perry C.M. The chemotherapy source book Williams Wilkins, Antimetabolites 1992, pags 301 – 307.
- 8) Goodman Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica 9 edición Mc Graw-Hill Interamericana Vol II 1996, 1323, 1324, 1874.
- 9) Craft AW Rankin A. Metotrexate absorption in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Treat rep* 1981; 65 (supp 1): 77-81.
- 10) Erttmann R. Biejack S. Kinetics of hydroxy-metotrexate after high dose metotrexate therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 15:101-4.
- 11) Goldmanb ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of metotrexate. *Pharmacol Ther* 1985; 28:77-102.(11)
- 12) Grazia M. Zuchett M, Pharmacokinetics of HDMTX in infants, children and adolescents with Non B Acute Lymphoblastic leukemia. *Med and Ped Oncol* 1995;24:154-9.

- 13) Jolivet J. Cowan KH Curt GA et al. The pharmacology and clinical use of metotrexate. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1094-104.
- 14) Packer RJ. Grossman RI. High dose metotrexate-associated acute neurologic dysfunction. *Med Ped Oncol* 1983; 11:158-61.
- 15) Anita Nierenberg, Crisanta Mosende, et al. High-dose methotrexate with citrovorum Factor rescue: predictive value of serum methotrexate concentrations and corrective Measures to avert toxicity. *Cancer Treatment Reports* Vol.61, No 5, 5 august 1977.
- 16) William H. Isacoff. Paul F: Morrison , et al. Pharmacokinetics of Hig-Dose Methotrexate with citrvorum factor rescue. *Cancer Treatment Reports* Vol. 61 No. 9, December 1977.
- 17) Pearson ADJ, Yule M. The influence of serum metotrexate concentrations and drugs dosage an outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia *Br J cancer* 1991; 64: 169-173.
- 18) K:C: Das y A.:V. Hoffbrand Studies of folate uptake by Phytohaemagglutinin stimulated lymphocytes. *British Journal of Haematology*, 1970, 19, 203-221.
- 19) Jacques Jolivet, Kennet H, et al. The farmacology and clinical use de methotrexate. *The New England journal of medicine* Vol. 309 No. 18, Nov 3, 1983, pag. 1094 – 1104.
- 20) Nicholas P:B: Dudman, Peter Slowiaczek, Martin H:N: Tattersall. Methotrexate rescue by 5-methyltetrahydrofolate or 5-formyltetrahyfrofolate in lymphoblast cell lines. *Caner Research* 42, 502-507, February 1982.
- 21) Nicholas PB: Oudman, Peter Slowiaczek y Martin H:N: Tattersall. Methotrexate rescue by 5-Methyltetrahydrofolate or 5-formyltetrahydrofolate in lymfoblast cell lines *Cancer research* 42,502-507, February 1982.
- 22) Nixon P. and Bertino J.R . Effective absorption and utilization of oral formyltetrahidrofolate in man *N England J.Med* 286: 175-179,1972.
- 23) Dominic A Solimando, Linda R. Bressler, et al. *Drug Information handbook for oncology 2000-2001*, 2 edición AphA lexi-comp. pag 324-327.
- 24) Peter F Nixon, M:B, Joseph R. Bertino Efective Absorction and utilization of oral formyltetrahydrofolate in man. *New Eng Jour of Med.* 286: No4 Jan 175 - 179, 1972.
- 25) Whitehead, V.M., Pratt R., et al. Intestinal conversion of folinic acid to 5-methyl-

tetrahydrofolate in man. Blood 36, 857, 1970.

- 26) Pinkerton CR, Welshman SG, Kelly JG Pharmacokinetics of low dose metotrexate in children receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia Br J Cancer 1982; 45: 300-3.
- 27) Pinkerton CR. Welshman SG, Pharmacokinetics of metotrexate in children. Cancer Chemoter Pharmacol 1982; 10:36-39.
- 28) Rivera-Luna Diagnostico del niño con cáncer. Principios generales de quimioterapia, p 45-46 Mosby-Doyma, México, 1994.
- 29) Wolfrom C. Hepp R. Hartmann E. Pharmacokinetic study of metotrexate, folinic acid an their serum metabolites in children treated with high-dose metotrexate and leucovorin rescue. Eur J. Clin Pharmacol 1992; 39:377-83.
- 30) Goorin A, Stroter D. Poplack D. Safety and efficacy of I-Leucovorin rescue following high dose Metotrexate for Osteosarcoma. Med Pediatric Oncol 1995;24:362-7.
- 31) Wong YM, Fujimoto T clinical pharmacokinetics of metotrexate in children. Clin-pharmacokinet 1984; 9 335-48.
- 32) Joel S. Sandberg and Abraham Goldin. The use of leucovorin orally in normal and Leukemic L1210 mice to prevent the toxicity and gastrointestinal lesions caused by High doses of methotrexate. Cancer research 30, 1276 – 1280, may 1970.
- 32) George K Siberry Rbert Iannone. Manual de pediatría del Harriet Lane, 15 edición 2002  
Pagina 113

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL PROTOCOLO: COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGTURIDAD DEL RESCATE DE ACIDO FOLICO VIA ORAL VS INTRAVENOSA POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE DOSIS INTERMEDIA DE MTX**

*Anexo I*

Folio

No. aleatorio

1) Registro

2. Edad  años

3) Sexo

( 1: ♂ 2:♀)

4) Diagnostico

1) LAL B. RH,

2) LAL B. RA

3) LAL T

4) LNH

5) No. De cursos previos de MTX

dia 0

dia 14

**6.Pruebas de funcionamiento renal**

**Previa**

**Posterior**

1) Creatinina sérica mg %

2) E.G.O.:

a) Proteínas

b) Eritrocitos

3) Na Urinario

**7) Pruebas de funcionamiento hepático**

**Previa**

**Posterior**

0) AST

1) ALT

2) GGT

3) Proteínas totales

4) Albúmina

5) Globulina

6) Bilirrubina indirecta

7) Bilirrubina total

**Grado OMS Grado I: 1, Grado II: 2, Grado III: 3, Grado IV: 4**

8) **Gastrointestinal** a) Vómitos incoercible

b) Mucocitis

9) **SNP**

**10) Mielo supresión**

Hemoglobina/hematocrito mg % .

Leucocitos totales

Neutrofilos totales

Plaquetas

11) Piel y faneras  12) SNC  13) Reacciones alérgicas.  14) Neumonitis aguda

15) Niveles de Metotrexate

Micromolas/lt.

16) Percentila: Peso:

Talla:

## **VALORES LABORATORIALES ANEXO II (32)**

### **PRUEBAS RENALES**

#### **CREATININA EN SUERO:**

Lactante	0.2 a 0.4 mg/100 mls
Niño	0.3 a 0.7 mg/100 mls
Adolescente	0.5 a 1.0 mg/100 mls
Varón	0.6 a 1.3 mgs /100 mls
Mujer	0.5 a 1.2 mg/100 mls

### **PRUEBAS HEPÁTICAS:**

#### **- Aminotransferasa de alanina (ALT/ TGP)**

❖ Lactante: < 54 U/L

❖ Niño / Adulto	1 – 30 U/L
<b>- Aminotransferasa de aspartato (AST / TGO)</b>	
❖ R.N. / Lactante	20 / 65 U/L
❖ Niño / Adulto	0 / 35 U/L
<b>- Glutamyltransferasa (GGT)</b>	
❖ Niño de 1 a 15 años	0 / 23 U/L
❖ Varón adulto	11/50 U/L
❖ Mujer adulta	7 / 32 U/L
<b>- Bilirrubinas totales:</b>	
❖ Niños	< 1 mg/ 100 mls
❖ Adultos	0.1 a 1.2 mgs /100 mls
<b>-Bilirrubina Directa:</b>	0 A 0.4 mgs / 100 mls



Anexo no. III

Hoja de Autorización

México, D.F.a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 200\_

A QUIEN CORRESPONDA.

Por medio del presente autorizo al personal médico del Departamento de Oncología del

Instituto Nacional de Pediatría, el ingreso de mi hijo (a)

\_\_\_\_\_

Con el registro \_\_\_\_\_ al protocolo de investigación de estudio de leucovorin.

El cual incluye determinación de niveles de metotrexate en sangre una hora después de la última dosis de leucovorin y la evaluación de la función renal y hepática antes y después del curso de metotrexate a evaluar, con la finalidad de conocer la mejor vía de administración de ácido folínico posterior a la administración de MTX. Pudiéndose retirar en cuanto lo decida.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma (padre o tutor)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma (testigo)

## ANEXO IV

El kit de análisis de metotrexate contiene reactivo A (3.0ml)

Reactivo B (3.0ml)

Solución tampón para análisis de fármacos (200ml)

Calibradores (seis viales 1.0ml)

Descripción del producto:

Reactivo A anticuerpo/substrato, anticuerpos ovinos contra el metotrexate, glucosa-6-fosfato, nicotinamida-adenin-dinucleótido, tampón tris, sustancias de carga, estabilizantes, y un 0.05% de ázida sódica.

Reactivo B enzimático: metotrexate marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, tampón tris, sustancias de carga, estabilizantes y un 0.05% de ázida sódica.

Tampón concentrado para análisis de fármacos: una vez diluido, contiene un tampón tris, un surfactante y un 0.05% de ázida sódica.

Calibradores de Metotrexate 0, 0,2, 0,5,1, 1,5,2, metotrexate, suero humano y un 0.1% de ázida sódica.

El análisis de Metotrexate Emit cuantifica con precisión las concentraciones de metotrexate en suero o plasma humano que contienen 0.3-2600 $\mu$ mol/L de metotrexate. Una concentración sérica de metotrexate superior a 5.0 $\mu$ mol/L, observada 24 horas después de una terapia con dosis elevadas indica generalmente un riesgo de toxicidad. Esta tasa máxima solo sirve de orientación; es preciso interpretar los resultados de cada paciente a la luz de todos los signos y síntomas clínicos.