



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“REVISIÓN DEL USO DE LA HEMODIÁLISIS DE ALTO FLUJO EN
PACIENTES CON INTOXICACIÓN AGUDA POR METOTREXATO EN EL
HIMFG”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. KARLA ANAHID CORTAZAR PINEDA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ CARLOS ROMO VÁZQUEZ



Ciudad de México, Febrero 2018



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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



TUTOR: DR. JOSE CARLOS ROMO VÁZQUEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASESOR METODOLÓGICO: DR. TEODORO SAÚL VALVERDE ROSAS

JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

Me gustaría que estas líneas expresen mi agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, por la orientación, el seguimiento y la supervisión de la misma.

Así mismo le agradezco a Dios por darme vida, salud, una excelente familia, una pareja inigualable y maravillosos amigos. Me siento profundamente agradecida con Él por todas y cada una de las bendiciones que ha puesto en mi vida, porque ha guiado mi camino y me ha puesto en los lugares correctos.

Un agradecimiento especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibido de mis profesores, porque todos me dejaron un importante aprendizaje.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	7
MARCO TEORICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	16
HIPÓTESIS.....	17
MÉTODOS.....	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	20
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIÓN.....	29
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	30
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	32

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El metotrexato a dosis altas, definido como una dosis superior a 500 mg / m², se utiliza para tratar una serie de cánceres de adultos y niños. Aunque se administra de forma segura a la mayoría de los pacientes, puede causar toxicidad significativa, incluyendo lesión renal aguda en 2% - 12% de los pacientes, atribuible a la cristalización del metotrexato en la luz tubular renal, lo que conduce a toxicidad tubular. Cuando la lesión renal se produce a pesar de las estrategias preventivas, se ha observado que el uso de hemodiálisis de alto flujo o hemodiafiltración ofrece una eliminación rápida y efectiva de plasma.

OBJETIVOS: Conocer la utilidad del uso de la hemodiálisis de alto flujo en pacientes con intoxicación aguda por metotrexato en el HIMFG.

MATERIAL Y METODOS: Se trata de una revisión retrospectiva de los expedientes de pacientes con antecedente de intoxicación aguda por metotrexato sometidos a hemodiálisis de alto flujo como parte del tratamiento. Se incluirán pacientes oncológicos del HIMFG que recibieron manejo con metotrexato a dosis altas y presentaron nefrotoxicidad, requiriendo manejo con hemodiálisis, del 2010 al 2016.

RESULTADOS: Se observó la disminución de metotrexato como resultado de la hemodiálisis de alto flujo, dónde el cambio más significativo se observa entre el nivel de intoxicación inicial y la primera hemodiálisis, con un coeficiente de determinación (R^2) de 0.97 para ambos casos. Asimismo, se muestra la correlación entre el coeficiente de correlación (r) y la concentración de metotrexato posterior a la hemodiálisis, encontrándose que dicha disminución está relacionada a dicho procedimiento con un $r = 0.9$.

CONCLUSIONES: Estudios previos han demostrado la utilidad de la hemodiálisis de alto flujo en la intoxicación aguda por metotrexato, encontrando en nuestros resultados su efectividad también en la población pediátrica, por lo cual abre puertas para nuevos estudios, ya que en la literatura no se cuenta con tanta información al respecto.

INTRODUCCIÓN

El metotrexato es un antifolato clásico, demostró por primera vez la eficacia como agente quimioterapéutico en la leucemia linfoblástica aguda en 1947. Desde entonces, el metotrexato se ha convertido en uno de los agentes anticancerosos más estudiados, demostrando eficacia clínica en el tratamiento del linfoma No Hodgkin, la leucemia linfoblástica aguda y los sarcomas.

El metotrexato puede administrarse con seguridad a pacientes con función renal normal mediante la hidratación y alcalinización de la orina para mejorar la solubilidad del fármaco, así como mediante el uso de leucovirona para prevenir la toxicidad potencialmente letal.

A pesar de éstas precauciones, el riesgo de insuficiencia renal después de una dosis alta de metotrexato sigue siendo de aproximadamente el 2%.

El metotrexato no es nefrotóxico en dosis bajas, sin embargo, las dosis altas consideradas como mas de 500 mg / m² o superiores administradas por vía intravenosa puede afectar la función renal mediante dos mecanismos:

- Precipitación en los túbulos renales y la toxicidad tubular directa que se exacerba en la orina ácida.
- Constricción arteriolar aferente o constricción de células mesangiales que puede causar una disminución transitoria en la tasa de filtración glomerular después de cada dosis.

La lesión renal aguda debida a la nefrotoxicidad del metotrexato puede conducir a niveles altos persistentes de metotrexato y manifestarse clínicamente con hepatotoxicidad, náuseas, vómitos y mucositis.

En el caso de los niveles tóxicos de metotrexato que se producen en el contexto de la insuficiencia renal, se ha visto que el uso de hemodiálisis de alto flujo o hemodiafiltración ofrece una eliminación rápida y efectiva de plasma.

ANTECEDENTES

El metotrexato no es nefrotóxico en dosis bajas; sin embargo, la dosis alta de metotrexato puede afectar la función renal. Este efecto puede agravarse cuando se coadministran fármacos nefrotóxicos adicionales.

La lesión renal aguda debida a la nefrotoxicidad por metotrexato puede conducir a niveles persistentes de metotrexato altos y manifestarse clínicamente con hepatotoxicidad, náuseas, vómitos y mucositis. Se ha informado en estudios previos una incidencia de nefrotoxicidad de 1.1% por tratamiento. Los protocolos actuales recomiendan una hidratación adecuada para mantener una alta producción de orina con el fin de disminuir las concentraciones de metotrexato en el líquido tubular, además de la alcalinización en la orina para mantener el pH urinario por encima de 7.0, ya que un medio alcalino previene la precipitación.

Actualmente el monitoreo de fármacos terapéuticos ha disminuido la incidencia de nefrotoxicidad por metotrexato con identificación temprana y manejo rápido. A pesar de estas precauciones, el riesgo de insuficiencia renal después de una dosis alta de metotrexato sigue siendo de aproximadamente el 2%.

En el caso de niveles tóxicos de metotrexato que se producen en el contexto de la insuficiencia renal, donde se requiere un rápido aclaramiento, se ha demostrado que la administración intravenosa de glucarpidase disminuye rápidamente los niveles plasmáticos de metotrexato en un 98%. En una situación donde la glicarpidasa es no está disponible o es insuficiente, la utilidad de la hemodiálisis se ha informado previamente, pero con grados variables. Se ha demostrado que el flujo agudo intermitente de alto flujo es un método eficaz para eliminar los altos niveles de metotrexato.

MARCO TEORICO

El metotrexato es un antimetabolito que interfiere con el metabolismo del ácido fólico. Después de entrar en la célula, el metotrexato es poliglutamado, se une a la dihidrofolato reductasa con una afinidad mil veces mayor que la del folato, e inhibe competitivamente la conversión del dihidrofolato en tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato es esencial para la biosíntesis de timidina y purinas, que son necesarias para la síntesis de ADN. El bloqueo de la síntesis de tetrahidrofolato por metotrexato conduce a la incapacidad de las células para dividir y producir proteínas.

El metotrexato demostró por primera vez la eficacia como agente quimioterapéutico en la leucemia linfoblástica aguda en 1947. Desde entonces, el metotrexato se ha convertido en uno de los agentes anticancerosos más estudiados, ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento del Linfoma No Hodgkin, la leucemia linfoblástica aguda y los sarcomas.

Se definen dosis altas por arriba de 500 mg /m². La administración de metotrexato en dosis altas tiene varias ventajas: supera los mecanismos de resistencia, mejora la penetración del sistema nervioso central y promueve la formación de poliglutamatos activos. Sin embargo, los estudios iniciales que utilizaron metotrexato para mejorar la muerte celular tuvieron toxicidades frecuentes, algunas de las cuales eran graves o amenazan la vida. La microprecipitación de metotrexato en los túbulos renales fue frecuente y condujo a lesión renal con excreción retardada de metotrexato. Como consecuencia de la eliminación prolongada, el metotrexato se asoció con mielosupresión (incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia) y toxicidades gastrointestinales (incluyendo mucositis, diarrea, náuseas y vómitos). Estudios más tarde encontraron que estas toxicidades podrían reducirse sustancialmente mediante intervenciones que incluyeran el aumento de la ingesta de líquidos y la producción de orina, la administración de bicarbonato de sodio para alcalinizar la orina e incrementar la solubilidad del metotrexato e instituir el rescate con leucovorina.

La terapia con dosis altas de metotrexato puede causar toxicidad significativa, lo que no solo conduce a morbilidad y mortalidad ocasional, sino que también puede interrumpir el tratamiento del cáncer, lo que podría conducir a resultados anticancerígenos inferiores.

Cuando los pacientes experimentan retraso en la excreción de metotrexato, sin reconocimiento oportuno y tratamiento, la exposición prolongada a las concentraciones tóxicas de metotrexato. El monitoreo agresivo y la pronta intervención generalmente promueven la excreción de metotrexato, evitan la toxicidad y permiten a los pacientes recibir tratamiento subsiguiente con dosis altas.

Desafortunadamente la nefrotoxicidad inducida por metotrexato todavía ocurre en 2-12% de los pacientes a pesar de las precauciones adecuadas y puede resultar en morbilidad y mortalidad significativas. La incidencia depende de los factores del huésped, las medidas de apoyo utilizadas y la dosis y el horario de administración. La nefrotoxicidad causada por altas dosis de metotrexato surge a través de la nefropatía cristalina, que ocurre cuando el metotrexato y sus metabolitos precipitan dentro de los túbulos renales. Debido a que el metotrexato es ácido, los cristales del fármaco no están presentes en la orina con un pH alcalino, ya que la alcalinización aumenta en gran medida la solubilidad y excreción del metotrexato. La nefropatía inducida por el cristal se manifiesta inicialmente como una elevación asintomática en la creatinina sérica y luego progresa a necrosis tubular y lesión renal más grave.

Debido a que el agotamiento de volumen y la orina ácida son los principales factores de riesgo de la lesión renal aguda, la hiperhidratación y la alcalinización de la orina son obligatorias durante el tratamiento con altas dosis de metotrexato; las Interacciones medicamentosas también pueden contribuir al retraso en la excreción de metotrexato y subsiguiente toxicidad.

La lesión renal aguda perjudica la depuración renal del metotrexato, lo que resulta en la acumulación de concentraciones tóxicas y un mayor riesgo de eventos adversos adicionales. La disfunción renal prolongada con aumento de la exposición

sistémica al metotrexato puede causar mielo supresión, mucositis, hepatotoxicidad y, en casos graves, falla multiorgánica.

Hasta la fecha, ningún estudio ha determinado de manera concluyente los factores de riesgo predefinidos específicos del paciente para la reducción de la eliminación del metotrexato y el consiguiente aumento de la toxicidad en una población adulta. Las revisiones anecdóticas de los pacientes que recibieron metotrexato que experimentan nefrotoxicidad han sugerido varias características del paciente que pueden predisponer a la nefrotoxicidad. Estas características incluyen: dosis más altas de metotrexato, sexo masculino, exposición acumulativa a metotrexato (mayor riesgo después de 4-5 ciclos), disminución del aclaramiento de creatinina, interacciones medicamentosas, disfunción hepática basal, hipoalbuminemia y el uso de furosemida, encontrando en estudios previos que las probabilidades de nefrotoxicidad aumentan 156% cuando se administra furosemida concomitantemente durante la depuración de metotrexato.

La hipoalbuminemia puede potenciar los fluidos a tercer espacio que conducen a la acumulación de metotrexato en los tejidos y el aclaramiento lento de metotrexato, mientras que también agotan el volumen intravascular que resulta en lesión renal.

Las interacciones de fármacos demostraron ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de nefrotoxicidad incrementándose en un 60% por cada interacción de fármaco presente. Las interacciones más significativas implican agentes que interfieren con la excreción de metotrexato, principalmente al competir por la secreción tubular renal, tales como probenecid, salicilatos, sulfisoxazol, penicilinas, y agentes anti-inflamatorios no esteroideos.

En la década de 1970, antes de la monitorización de rutina de concentraciones de metotrexato en plasma y el ajuste farmacocinéticamente guiada de leucovirona, la mortalidad asociada con las infusiones de altas dosis osciló entre 4.6% y 6%. Los datos de un número de estudios realizados en los años 1970 encontraron que las concentraciones elevadas de metotrexato en plasma fueron predictivos para el desarrollo de toxicidades renales.

Una concentración tóxica de metotrexato se define como superior a 5-10 mmol / l a las 24 horas, 0,9-1 mmol / l a las 46 horas y 0,1 mmol / l a las 72 horas después de la infusión del metotrexato.

Cuando se produce retraso en la excreción de metotrexato o lesión renal aguda, el aumento de la hidratación, altas dosis de leucovorina y glucarpidasa son usualmente suficientes para permitir la recuperación renal sin necesidad de diálisis. El rápido reconocimiento y el tratamiento efectivo de la lesión renal aguda y las toxicidades asociadas mitigan la toxicidad adicional, facilitan la recuperación renal y permiten a los pacientes recibir otra quimioterapia o reanudar la terapia con metotrexato cuando se indican cursos adicionales.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad con los cursos anteriores de metotrexato tienen mayor riesgo de toxicidad renal posterior. Sin embargo, incluso cuando la toxicidad es severa, los cursos subsecuentes de metotrexato generalmente se pueden administrar con seguridad después de que el paciente se recupere. Hasta el 60% de los pacientes adultos con cáncer tienen algún grado de disfunción renal, lo que aumenta su riesgo de IRA. La disminución del aclaramiento de creatinina antes de la administración de metotrexato predice la toxicidad renal y tanto la concentración sérica de creatinina antes de la administración de metotrexato pueden ser útiles para predecir las concentraciones plasmáticas de metotrexato después de la infusión.

El metotrexato es eliminado principalmente por el riñón, por lo que la función renal debe evaluarse antes, durante y después de cada curso de metotrexato. Medidas utilizadas actualmente de la función renal como la creatinina sérica, la producción de orina, el pH urinario y el nitrógeno ureico en sangre. Un aumento de la concentración sérica de creatinina y otros parámetros por encima de los valores normales indica disfunción renal potencial y retraso en la eliminación de metotrexato.

Otras medidas de cuidado de apoyo pueden ser adaptadas de acuerdo a los factores de riesgo individuales del paciente. Por ejemplo, las dosis de

metotrexato pueden reducirse en pacientes con disfunción renal preexistente o toxicidad severa después de un curso previo de metotrexato, y los niveles séricos de metotrexato se pueden medir temprano (por ejemplo, a la hora 6 de una infusión de 24 horas), así como también se deben minimizar la exposición a otras nefrotoxinas potenciales, incluyendo el uso de diurético, furosemida.

Se han utilizado técnicas extracorpóreas para eliminar el metotrexato excesivo y son lógicas en base a la distribución de metotrexato en el suero y su limitada unión a las proteínas (50%). Sin embargo, los resultados han sido mixtos; los análisis retrospectivos de diferentes enfoques sin grupos de control, incluyendo plasmaféresis, hemoperfusión de carbón, hemodiálisis de alto flujo, hemodiálisis convencional y diálisis peritoneal dificultan la identificación de una estrategia óptima extracorpórea. Es probable que la hemodiálisis de alto flujo sea la más eficaz basada en la técnica y las tasas de flujo y la concentración reducida de metotrexato durante un período de 6 horas en una serie, mientras que la diálisis peritoneal es poco probable que sea eficaz. Desafortunadamente, incluso cuando la hemodiálisis es eficaz, muchos pacientes experimentan un rebote en las concentraciones séricas de metotrexato del 10% - 20% de los valores postprocedimiento. También deben considerarse las complicaciones de la diálisis, especialmente en pacientes críticamente enfermos con mayor riesgo de alteraciones electrolíticas, hemorragia en los sitios de los catéteres y paro cardíaco.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la población pediátrica se cuentan con pocos estudios sobre la utilidad de la hemodiálisis de alto flujo en la intoxicación aguda por metotrexato; contando con pocos reportes en adultos los cuales sugieren ser un manejo efectivo. Por lo que consideramos es importante identificar y documentar su utilidad, ya que la toxicidad significativa no solo conduce a morbilidad y mortalidad ocasional, sino que también puede interrumpir el tratamiento del cáncer, lo que podría conducir a resultados subóptimos de la terapia antineoplásica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- Es la hemodiálisis de alto flujo una terapia útil en la intoxicación por Metotrexate en el HIMFG.

JUSTIFICACIÓN

El metotrexato a dosis altas se utiliza para tratar una serie de cánceres de adultos y niños. Aunque se administra de forma segura a la mayoría de los pacientes, puede causar toxicidad significativa, incluyendo lesión renal aguda en 2% - 12% de los pacientes a pesar de medidas preventivas ya conocidas.

En la literatura se habla de la utilidad de la hemodiálisis de alto flujo en la intoxicación aguda por metotrexato en adultos, contando con escasos reportes de uso en la infancia.

Consideramos que es importante documentar la utilidad en los pacientes pediátricos, ya que la toxicidad significativa no solo conduce a morbilidad y mortalidad ocasional, sino que también puede interrumpir el tratamiento del cáncer, lo que podría conducir a resultados subóptimos de la terapia antineoplásica.

A partir de los resultados podemos determinar nuevas líneas de investigación, para poder otorgar un manejo rápido y efectivo.

OBJETIVOS

- OBJETIVO PRINCIPAL
 - Conocer la utilidad del uso de la hemodiálisis de alto flujo en pacientes con intoxicación aguda por metotrexato a altas dosis.

- OBJETIVOS ESPECÍFICOS
 - Conocer si existe disminución de los niveles de metotrexato con la hemodiálisis de alto flujo.
 - Conocer el efecto sobre la lesión renal aguda.

HIPÓTESIS

El uso de la hemodiálisis con filtros de alto flujo se ha asociado a disminución de los niveles de metotrexato y mejoría de la lesión renal aguda en paciente con intoxicación por dosis altas de metotrexato.

MÉTODOS

Tipo de estudio: retrospectivo

Criterios de Inclusión

- Se incluirán todos los expedientes de pacientes oncológicos del HIMGF que recibieron manejo con metotrexato a dosis altas y presentaron nefrotoxicidad requiriendo manejo con hemodiálisis, del 2010 al 2016.

Criterios de exclusión

- Se excluirán todos los expedientes de pacientes oncológicos del HIMGF que recibieron manejo con metotrexato a dosis altas y presentaron toxicidad leve, sin afectación renal, del 2010 al 2016.

Estudio clínico

- Se hizo una base de datos donde se colocó la siguiente información: edad, sexo, dosis de metotrexato, niveles de metotrexato, número de exposiciones a altas dosis de metotrexato, función renal basal, albúmina, estado de hidratación, medicamentos interactivos y nefrotóxicos concomitantes, tipo de filtro usado, número de sesiones requeridas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a las características y el diseño del estudio, en la que los pacientes no fueron sujetos a intervención alguna (más allá de la revisión de expedientes), no fue solicitado consentimiento informado y no existió conflicto de intereses en la realización de este protocolo.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

TABLA 1: Características demográficas de pacientes con niveles tóxicos de metotrexato, tratados con hemodiálisis. N = 7

EDAD (años) (mediana, RIQ)	14 (9,15)
GENERO	
Masculino	4 (57.4)
Femenino	3 (48.6)
Dosis MTX (g/m²) (mediana, RIQ)	5 (4,12)
Número de exposiciones a dosis altas de MTX (n%)	
1	3 (42.9)
2	3 (42.9)
3	1 (14.2)
DIAGNÓSTICO (n%)	
Leucemia linfática aguda	4 (57.4)
Osteosarcoma	3 (48.6)
Tx Furosemide (n%)	
No	2(28.6)
Si	5(71.4)
Albumina (g/dL) (mediana, RIQ)	3.9 (3.5, 4)
Tx con Furosemida (n%)	
No	2 (28.6)
Si	5 (71.4)
Medicamentos Nefrotóxicos concomitantes (n%)	
No	5 (71.4)
Si	2 (28.6)

La distribución de datos se muestra en el Tabla 1. Más de la mitad (57,1%) de los pacientes eran niños de edades entre 6 a 15 años. El resto fueron niñas (42,9%), de edades entre los 9 y 15 años. Un 57.1% casos presentó leucemia linfoblástica aguda como diagnóstico y un 42.9% osteosarcoma. De estos pacientes, un 71.4% se administró furosemida y un 28.6% medicamentos nefrotóxicos concomitantes. Las concentraciones de albúmina sérica para este grupo de pacientes fueron de $3,7 \pm 0,4$ g/dl. La concentración media de creatinina basal fue de $0,5 \pm 0,1$ mg/dl, teniendo un pico máximo de $1,3 \pm 0,1$ mg/dl, y con valores de creatinina al egreso de $0,7 \pm 0,1$ mg/dl. Todos los pacientes presentaron un estado óptimo de hidratación.

TABLA 2. Niveles de intoxicación de metotrexato (MTX), edad, diagnóstico y número de exposiciones al fármaco.

Sexo	MTX (μ MOL/L)	Edad	Diagnóstico	Dosis (MG)	No. exposiciones
Niñas	41,9	9	OSTEOSARCOMA ¹	12	2
	20,4	15	LLA	5	2
	76	12	OSTEOSARCOMA ²	12	1
pROmedio	$46,1 \pm 28$	12 ± 3		$9,7 \pm 4$	$1,7 \pm 0,6$
		3		4,0	0,6
Niños	1,72	6	LLA	2,5	2
	3	15	LLA	5	1
	40	14	LLA	4	3
	6	14	OSTEOSARCOMA ³	12	1
PRomedio	$12,7 \pm 18,3$	$12,3 \pm 4,2$		$5,9 \pm 4,2$	$1,8 \pm 1$

¹ Osteosarcoma de fémur; ² osteosarcoma de tibia izquierda; ³ osteosarcoma de tercio proximal de peroné.

Tabla 2. Muestra los niveles de intoxicación por MTX ($\mu\text{mol/L}$) ordenados de acuerdo al sexo de los pacientes. Asimismo, la edad, el diagnóstico, la dosis de MTX utilizada y el número de exposiciones al fármaco. En dicha tabla, es notoria la diferencia entre los niveles de intoxicación de acuerdo al sexo, $46,1 \pm 28$ en niñas y $18,3$ en niños, no existiendo una diferencia significativa, pero si una tendencia a obtener valores mayores de intoxicación en pacientes del sexo femenino; siendo el contrario a la literatura en adultos.

TABLA 3. Niveles de metotrexato pre y post-hemodiálisis en pacientes con niveles tóxicos de metotrexato.

NIVELES TOXICOS MTX ($\mu\text{MOL/L}$) (mediana, RIQ)	6 (1.76,40)	p =0.02
NIVELES POST-HD ($\mu\text{MOL/L}$) (mediana, RIQ)	3 (1.15,6.39)	
NIVELES EGRESO(mmol/L) (mediana, RIQ)	0.36 (0.2,0.72)	

MTX: metotrexato, RIQ: ranfo intercuartilico, ($\mu\text{MOL/L}$): micromoles/litro, Significativo con $p < 0.05$; prueba de Fridman

Muestra los niveles de intoxicación por MTX ($\mu\text{mol/L}$) y la disminución posterior a la terapia de reemplazo con hemodiálisis de alto flujo.

TABLA 4. Disminución de metotrexato (MTX) debido a la hemodiálisis

Sexo	MTX (μMOL/L)	Sesiones hemodiálisis	MTX 1er hemodiálisis (μMOL/L)	MTX final (μMOL/L)
Niñas	41,9	1	4.16	0.4
	20,4	3	6.39	0.5
	76	5	13.6	0.2
pROmedio	46,1 ± 28	3 ± 2	8,1 ± 4,9	0,3 ± 0,1
Niños	1,72	1	0,78	0,14
	3	2	1,39	0,2
	40	2	1,15	0,96
	6	1	3	0,72
PRomedio	12,7 ± 18,3	1,5 ± 0,6	1,6 ± 1	0,5 ± 0,4

En la Tabla 4 se muestran los resultados de disminución de MTX a través de hemodiálisis de alto flujo. De acuerdo al nivel de intoxicación se decidieron el número de sesiones por paciente, siendo 5 el número de sesiones máximo aplicado. En dicha tabla se muestran los registros de las concentraciones de MTX después de la primera sesión de hemodiálisis y la concentración de MTX al finalizar el total de sesiones de acuerdo al paciente. Los resultados mostraron una disminución significativa de MTX en todos los casos. Donde, el porcentaje (%) de reducción de MTX de la primera hemodiálisis con respecto a la intoxicación inicial fue de $80,3 \pm 10,8$ % en niñas y de un $63,9 \pm 22,3$ % en niños. Finalmente, el % total de reducción al culminar el número de sesiones fue de un $98,9\% \pm 1$ en el caso de las niñas y un $92,7\% \pm 4$ en el caso de los niños, siendo mayor el porcentaje de eliminación en el caso de las niñas de manera significativa.

La Figura 1 muestra la disminución de metotrexato (MTX) como resultado de la hemodiálisis de alto flujo. En dicha gráfica se muestra que la disminución del fármaco se realizó de manera exponencial, dónde el cambio más significativo se observa entre el nivel de intoxicación inicial y la primera hemodiálisis, con un coeficiente de determinación (R^2) de 0.97 para ambos casos. Asimismo, en el Cuadro 4 se muestra la correlación entre el coeficiente de correlación (r) y la concentración de MTX posterior a la hemodiálisis, encontrándose que dicha disminución está relacionada a dicho procedimiento con un $r = 0.9$.

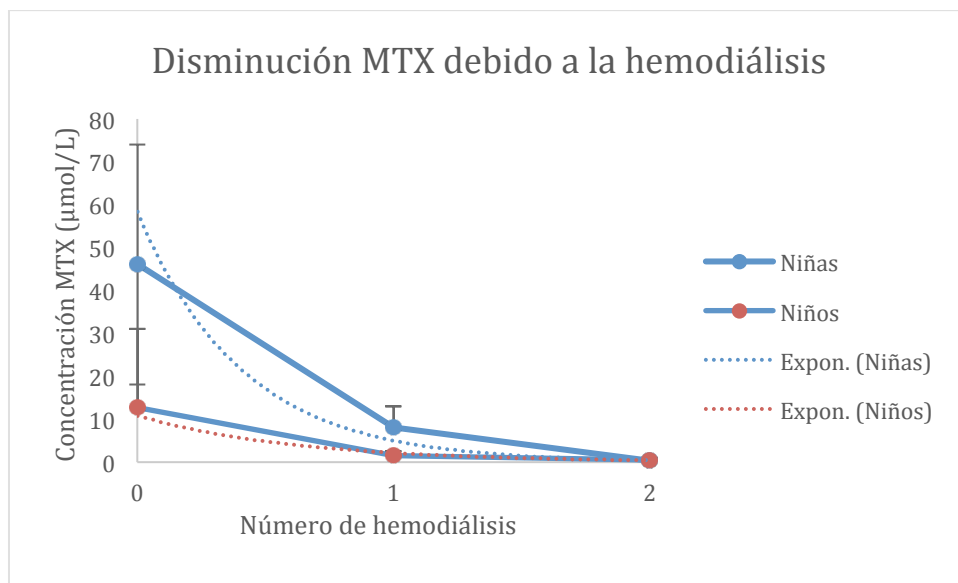


Figura 1. Disminución en la concentración de metotrexato (MTX) debido a la hemodiálisis. Número de hemodiálisis: 0 representa el nivel de intoxicación inicial; 1 concentración después de la primera hemodiálisis y 2 concentración final de MTX.

Tabla 5. Coeficientes de correlación (r) de la intoxicación por metotrexato (MTX; $\mu\text{mol/L}$) con respecto a diferentes variables

NIVELES DE INTOXICACIÓN DE MTX ($\mu\text{mol/L}$)	Coeficiente de correlación (r)
SEXO	0.8
DOSIS DE MTX USADA	0.5
NUMERO DE EXPOSICIONES A ALTAS DOSIS	-0.2
NIVELES DE MTX POSTERIOR A HEMO	0.9
• Niñas	
• Niños	
NIVELES DE MTX FINALES	0.9
NIVELES DE SESIONES REQUERIDAS	0.8

Tabla 6. Comparación de la concentración sérica de creatinina en pacientes con niveles tóxicos de metotrexato tratados con hemodiálisis

CR BASAL (mg/dL) (mediana, RIQ)	0.55 (0.4, 0.6)	p = 0.002
CR MAX (mg/dL) (mediana, RIQ)	1.2 (0.8, 1.9)	
CR EGRESO (mg/dL) (mediana, RIQ)	0.7 (0.6, 0.8)	

Significativo con $p < 0.05$; prueba de Fri

Tabla 7. Coeficientes de correlación (r) de la intoxicación por metotrexato (MTX; $\mu\text{mol/L}$) con respecto a diferentes variables

NIVELES DE INTOXICACIÓN DE MTX ($\mu\text{mol/L}$)	Coefficiente de correlación (r)
SEXO	0.8
DOSIS DE MTX USADA	0.5
NUMERO DE EXPOSICIONES A ALTAS DOSIS	-0.2
NIVELES DE MTX POSTERIOR A HEMO	0.9
<ul style="list-style-type: none"> • Niñas 	
<ul style="list-style-type: none"> • Niños 	
NIVELES DE MTX FINALES	0.9
NIVELES DE SESIONES REQUERIDAS	0.8

Se muestran los coeficientes de correlación en cuanto a sexo del paciente, dosis y número de exposiciones encontrándose una correlación significativa relativo al sexo del paciente, pero independiente de la dosis y número de exposiciones a MTX.

DISCUSIÓN

La lesión renal aguda debida a la nefrotoxicidad del metotrexato puede conducir a niveles persistentes altos y manifestarse clínicamente con hepatotoxicidad, náuseas, vómitos y mucositis. Jaffe. et al¹ informaron una incidencia de nefrotoxicidad de 1,1% por tratamiento y 14,6% por paciente con resultados fatales en dos de seis casos. Los protocolos actuales recomiendan una hidratación adecuada para mantener una alta producción de orina con el fin de disminuir las concentraciones de metotrexato en el líquido tubular, además de la alcalinización en la orina para mantener el pH urinario por encima de 7.0. Un medio alcalino impide la precipitación de metotrexato.

El ácido folínico (leucovorina) es el fármaco de rescate que se ha utilizado comúnmente en la mayoría de los regímenes para reducir la toxicidad del metotrexato y se ha demostrado que mejora significativamente la supervivencia.

En paciente con lesión renal aguda, la terapia de elección es la administración intravenosa de glucarpidasa (una enzima bacteriana recombinante carboxipeptidasa G2), ya que descende un 98% los niveles en plasma; sin embargo, esto no está disponible en nuestra institución, contando como ultima terapia de rescata la hemodiálisis con filtros de alto flujo.

La utilidad de hemodiálisis en la toxicidad se ha demostrado con anterioridad, pero con resultados variables. Se ha demostrado que la hemodiálisis de alto flujo es un método eficaz para eliminar los altos niveles de metotrexato. Algunos estudios previos reportan el uso de una combinación de hemodiálisis y de hemoperfusión de carbón. Otros han defendido el uso de hemodiálisis con intercambio sérico y la hemofiltración con perfusión de plasma sobre una resina de intercambio aniónico.

La elección del método extracorpóreo para eliminar una sustancia tóxica depende de su tamaño molecular, carga, volumen de distribución y características de unión. Las sustancias de bajo peso molecular y solubles en agua se eliminan fácilmente mediante hemodiálisis, mientras que las moléculas

de mayor tamaño requieren filtros de alto flujo o de alta eficacia con poros más grandes para eliminarlos.

Las sustancias tóxicas que están fuertemente ligadas a proteínas o lípidos son eliminadas menos fácilmente por hemodiálisis o por hemofiltración, ya que los niveles libres más bajos están disponibles en el plasma circulante para su eliminación. Sin embargo, en situaciones de toxicidad aguda, al menos en la primera fase, hay una mayor proporción de fármaco libre no unido en el suero disponible para su eliminación por la mayoría de las técnicas extracorpóreas.

El tiempo transcurrido desde el inicio de la intoxicación afecta a la cantidad de fármaco libre en el suero y al grado de compartimentación, los cuales cambian la farmacocinética del fármaco y afectan la eficacia del aclaramiento mediante diferentes métodos.

En nuestro estudio se observó una reducción de metotrexato en la primera hemodiálisis con respecto a la intoxicación inicial fue de $80,3 \pm 10.8$ % en niñas y de un 63.9 ± 22.3 % en niños; sin observar rebote posterior a la sesión, con recuperación de la función renal respecto a su basal previa al inicio del tratamiento en la mayoría de los casos, siendo una terapia efectiva para la intoxicación por metotrexato.

CONCLUSIÓN

El metotrexato se puede administrar con seguridad a pacientes con función renal normal utilizando hiperhidratación, alcalinización de la orina y rescate de leucovorina guiado farmacocinéticamente. El manejo exitoso de la toxicidad del metotrexato requiere el reconocimiento oportuno de la eliminación tardía del metotrexato y la disfunción renal. En particular, el aumento de la concentración sérica de creatinina o la disminución de la producción de orina después de metotrexato indica una emergencia médica.

Estudios previos han demostrado la utilidad de la hemodiálisis de alto flujo en la intoxicación aguda por metotrexato, encontrando en nuestros resultados su efectividad también en la población pediátrica, por lo cual abre puertas para nuevos estudios, ya que en la literatura no se cuenta con tanta información al respecto.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se incluyeron a los pacientes que se lograron captar en seis años, en una sola institución, por lo que el tamaño de muestra fue por conveniencia.

El estudio es retrospectivo, por lo cual no fue posible determinar más variantes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Revisión de la literatura						
Redacción del protocolo de Investigación						
Presentación de ante proyecto						
Recolección de datos						
Elaboración de la base de datos						
Análisis Estadístico. Análisis y redacción de resultados						
Presentación de avances de investigación						
Revisión y corrección de los comentarios de revisores						
Entrega de trabajo final						

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Tracy Wiczer, Emily Dotson, Amy Tuten, Gary Phillips and Kami Maddocks: Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Journal of oncology pharmacy practice*, Agosto 2015.
- 2.- Winnie Kwai Yu Chan & Wun Fung Hui. Sequential use of hemoperfusion and single-pass albumin dialysis can safely reverse methotrexate nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol*, 4 April 2016.
- 3.- Brigitte C. Widemann,^a Peter C. Adamson^b. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *The Oncologist* 2006;11:694–703.
- 4.- A. Mary Vilay, Pharm.D., Bruce A. Mueller, Pharm.D., Hilary Haines, M.D., Jeffery A. Alten, M.D., and David J. Askenazi, M.D. Treatment of Methotrexate Intoxication with Various Modalities of Continuous Extracorporeal Therapy and Glucarpidase.
- 5.- Mohamed Said Abdelsalam, Mohammed Mahdi Althaf, Osman Alfurayh, Irfan Maghfoor
The utility of online haemodiafiltration in methotrexate poisoning . Agosto 2014.
- 6.- Lucyna Kepka, Arnaud De Lassence, Vincent Ribrag, Bertrand Gachot⁺, Francoisblot, Christine Theodore, Marc Bonnay, Claudine Korenbaum And Gerard Nitenberg. Successful Rescue in a Patient with High Dose Methotrexate-Induced Nephrotoxicity and Acute Renal Failure. *Leukemia & Lymphoma*. Julio 2009.
- 7.- Masahito Tsurusawa, MD, Masahiko Goshu, PhD, Tetsuya Mori, MD, Tetsuo Mitsui, MD, Shosuke Sunami, MD, Ryoji Kobayashi, MD, Reiji Fukano, MD, Fumiko Tanaka, MD, Naoto Fujita, MD, Hiroko Inada, MD, Katsuyoshi Koh, MD, Tetsuya Takimoto, MD, Akiko Saito, MD, PhD, Junichiro Fujimoto, MD, Atsuko Nakazawa, MD, Keizo Horibe, MD, and for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group. Statistical Analysis of Relation Between Plasma Methotrexate Concentration and Toxicity in High-Dose Methotrexate Therapy of Childhood nonhodgkin lymphoma. *pediatr blood cancer* 2015;62:279–284
- 8.- Guidelines for the use of high dose methotrexate 12g/m² within the euramos-1 trial protocol in the department of oncology
- 9.- Scott C. Howard,^A John McCormick,^B Ching-Hon Pui,^C Randall K. Buddington,^{A,r}. Department of Hematology and Medical Oncology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA . Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate.
- 10.- Walaa AHMED¹, Amr ZAKI^{2,*}, Taghred NABIL: Prevention of methotrexate-

induced nephrotoxicity by concomitant administration of garlic aqueous extract in rat. Turkish Journal of Medical Sciences

11.- Frei E III, Jaffe NJ, Pitman S. Letter: limitations of methotrexate and citrovorum-factor treatments. N Engl J Med 1975;292:107–8.

12.- Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, et al. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. Am J Kidney Dis 1996;28:846–54.

13.- Alexander Reshetnik,¹ Christian Scheurig-Muenkler,² Markus van der Giet,¹ and Markus Tölle¹ High-flux hemodialysis after administering high-dose methotrexate in a patient with posttransplant lymphoproliferative disease and impaired renal function, Clin Case Rep. 2015 Nov; 3(11): 932–936

14.- A. H. Thomson, Margaret Daly, Janusz Knepil, Paul Harden, Paul Symonds. Methotrexate removal during haemodialysis in a patient with advanced laryngeal carcinoma. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. September 1996, Volume 38, Issue 6, pp 566–570

15.- Lutz Hempel, MD,¹ Joachim Misselwitz, MD,² Christian Fleck, MD,³ Karim Kentouche, MD,² Christiane Leder,² Dorothea Appenroth, MD,³ Michael Rost, PhD,³ and Felix Zintl, MD. Influence of High-Dose Methotrexate Therapy (HD-MTX) on Glomerular and Tubular Kidney Function. Med Pediatr Oncol 2003;40:348–354.