



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

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

**“Niveles altos de metotrexate y sus efectos adversos
en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de
México Federico Gómez”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dra. Jazmín Rodríguez Tapia



DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS E. JUÁREZ VILLEGAS

Ciudad de México, Febrero de 2019.



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 de tesis: Luis Enrique Juárez Villegas
Jefe del Departamento de Hemato – Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Tutor Metodológico Dr. Miguel Ángel Palomo Colli
Médico adscrito al Departamento de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS:

Gracias Dios por darme salud y permitir la oportunidad de vivir este gran reto.

Gracias a mi familia porque siempre están a cada paso de este camino, por su paciencia, por su infinito amor y sobre todo a mis padres por siempre brindarme la oportunidad de alcanzar mis sueños.

Gracias a mis profesores por ser un ejemplo que seguir y por su infinita paciencia.

Gracias a los guerreros más grandes y los mejores maestros en este camino, mis pacientes.

INDICE

1. Resumen	4
2. Introducción	5
3. Antecedentes	6
4. Marco teórico	7 – 14
5. Planteamiento del problema	15
6. Pregunta de investigación	15
7. Justificación	15
8. Objetivos (general, específicos)	16
9. Metodología	17
10. Descripción de variables	17
11. Plan de análisis estadístico	18
12. Consideraciones éticas	18
13. Resultados	19-22
14. Discusión	23
15. Conclusión	24
16. Limitaciones del estudio	24
17. Cronograma de actividades	24
18. Referencias bibliográficas	25
19. Anexos	26-27

RESUMEN:

Objetivo: El presente proyecto se realizó con el objetivo de correlacionar los efectos adversos (clínicos y/o bioquímicos) con los niveles séricos de metotrexate posterior a la infusión de altas dosis de metotrexate en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en fase de consolidación en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, incluyendo a nuestra base de datos, la clasificación de LLA dependiendo al riesgo, parámetros bioquímicos (biometría hemática, química sanguínea y niveles séricos de metotrexate) previa y posterior a infusión de metotrexate. **Resultados:** los niveles séricos de metotrexate no se correlacionan con los efectos adversos presentados en nuestros pacientes. **Discusión:** el uso de altas dosis en metotrexate se correlacionan con diferentes eventos adversos, los cuales se monitorizan con la toma de niveles séricos de metotrexate y así poder iniciar medidas terapéuticas como inicio de rescates de ácido folínico, hemodiálisis y/o glucocarboxipeptidasa G2 (la cual no se encuentra disponible en México). **Conclusión:** las medidas terapéuticas utilizadas en la administración de ADMTX en el HIMFG son seguras ya que presentan toxicidad renal únicamente sin presentar insuficiencia renal ni requerir hemodiálisis.

INTRODUCCIÓN:

La intoxicación aguda por metotrexate (MTX) se relaciona con la administración terapéutica a altas dosis. El MTX, usado en altas dosis como tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños es uno de los fármacos indicados en la fase de consolidación.

El conocimiento del mecanismo de acción del fármaco permite comprender los procesos de toxicidad y efectos adversos asociados a su administración.

El MTX entra a la célula por medio del transportador de folato reducido y ocurre la transformación a glutamato catalizada por la poliglutamato sintetasa; una vez realizada esta transformación, el MTX se mantiene en la célula por un periodo prolongado. El MTX bloquea la síntesis de nucleótidos, así como la formación de la timidilato sintetasa, enzima involucrada en la vía biosintética de las purinas.

Al igual que otros anti metabolitos, la citotoxicidad por MTX no sólo tienen que ver con sus concentraciones, sino también con el tiempo de exposición.

El retraso en la eliminación de metotrexate (MTX) con insuficiencia renal aguda es considerado una urgencia médica para la cual se han propuesto diversas medidas terapéuticas, enfocadas principalmente a la eliminación del fármaco.

En la actualidad no existen terapéuticas estandarizadas en la población adulta y pediátrica para tratar el retraso en la eliminación de los metabolitos del MTX; en la literatura se han reportado series de casos de las diferentes estrategias utilizadas. Las medidas disponibles incluyen fármacos como la CPDG2, con excelentes resultados; sin embargo, su disponibilidad es muy limitada

ANTECEDENTES:

Las leucemias en la población infantil son las neoplasias malignas con mayor respuesta a fármacos. Más del 70% de los pacientes detectados con leucemia linfoblástica aguda (LLA) puede ser curados con quimioterapia sistémica, debido a su respuesta a fármacos, las leucemias son un buen modelo para evaluar la farmacodinamia de los fármacos anticancerígenos.

Farmacocinética es el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y la excreción de fármacos. Farmacodinamia describe la relación entre efectos farmacocinéticos y farmacológicos, ya sea adverso o deseado.¹

El metotrexate a dosis altas está incluido en las pautas de los tratamientos con quimioterapia de numerosas neoplasias. Es un ácido débil de eliminación renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Su toxicidad es dependiente de concentración y tiempo de exposición, y las concentraciones plasmáticas son el mejor valor predictivo de toxicidad.⁹

En la gran mayoría de los pacientes, los fármacos pueden ser administrados en dosis lo suficientemente altas para asegurar concentraciones plasmáticas que probablemente produzcan la respuesta terapéutica deseada con el mínimo riesgo de toxicidad. Con los fármacos antileucémicos, sin embargo, hay mucho menos margen de error, debido a su índice terapéutico muy estrecho.¹

MARCO TEÓRICO:

El ácido fólico es un factor esencial de la alimentación transformado por reducción enzimática en una serie de cofactores de tetrahidrofolato (FH_4) que aportan grupos metilo para la síntesis de los precursores de DNA (timidilato y purinas) y RNA (purinas). La interferencia en el metabolismo de FH_4 disminuye la capacidad celular para la transferencia de un solo carbono y las necesarias de metilación en la síntesis de ribonucleótidos purínicos y monofosfato de timidina (TMP, thymidine monophosphate), con lo cual se inhibe la replicación de DNA.¹⁰

El sitio primario de acción del MTX es la enzima DHFR; la inhibición de DHFR ocasiona el agotamiento parcial de cofactores FH_4 (ácido 5–10 metileno tetrahidrofólico y ácido N–10 formil tetrahidrofólico) necesarios para las síntesis respectivas de timidilato y de purinas. Además, el MTX, a semejanza de sus contrapartes fisiológicos (los folatos) experimenta conversión hasta llegar a una serie de poliglutamatos (MTXPG) en células normales y en las tumorales. Los MTXPG comprenden una forma de almacenamiento intracelular de folatos y sus análogos e intensifican extraordinariamente la potencia inhibitoria del análogo en sitios adicionales, como son timidilato sintetasa y las dos enzimas iniciales en la vía de biosíntesis de purinas.¹⁰

Para actuar como cofactor en las reacciones de transferencia de un solo carbono, en primer lugar el folato debe ser reducido por DHFR hasta la forma de FH_4 . Por mecanismos enzimáticos se agregan fragmentos de un solo carbono a FH_4 en diversas configuraciones y después pueden ser transferidos en reacciones sintéticas específicas. En un proceso metabólico fundamental catalizado por TS la desoxiuridina monofosfato (dUMP), es transformada en timidina monofosfato (TMP), componente esencial del DNA. En la reacción comentada, un grupo de un solo carbono es transferido a dUMP desde 5,10–metileno FH_4 y el cofactor reducido de folato es oxidado hasta la forma de dihidrofolato (FH_2). Para actuar de nuevo como cofactor, es necesario reducir FH_2 hasta la forma de FH_4 por DHFR. Los inhibidores como el MTX que tienen gran afinidad por DHFR, impiden la formación de FH_4 y permiten que se acumule el sustrato inhibitor tóxico, poliglutamato de FH_2 después de la reacción bloqueada. La ausencia de folato reducido anula las reacciones de transferencia de un solo carbono que son cruciales para la síntesis de novo de nucleótidos purínicos y de timidilato, e interrumpe la síntesis de ADN y ARN. Es posible interrumpir los efectos tóxicos del MTX si se administra leucovorin, una coenzima de folato totalmente reducida, con lo cual se repone el depósito intracelular de cofactores FH_4 .¹⁰

El MTX se absorbe fácilmente a nivel gastrointestinal en dosis $<25 \text{ mg/m}^2$ pero dosis mayores son absorbidas de manera incompleta y sistemáticamente se administra por vía intravenosa. Las concentraciones máximas de 1 a 10 micromol en el plasma se obtienen después de administrar dosis 25 a 100 mg/m^2 y las concentraciones de 0.1 a 1 micromol se alcanzan después de las infusiones

intravenosas de dosis altas de 1.5 a 20g/m². Después de la administración intravenosa el fármaco desaparece del plasma en un mecanismo trifásico. Después de la fase de distribución rápida sigue una segunda fase que refleja la eliminación renal (semivida de 2 a 3 horas). La tercera fase tiene una semivida de 8 a 10 horas; esta fase terminal de desaparición, si se prolonga indebidamente insuficiencia renal, pudiera ser la responsable de los efectos tóxicos mayores del fármaco en la médula ósea, el epitelio de vías gastrointestinales y la piel.¹⁰

La distribución de MTX en los espacios corporales, como las cavidades pleural o peritoneal es lenta. Sin embargo, si hay expansión de los espacios mencionados, por líquido de ascitis o derrame pleural, pueden actuar como sitio de depósito y liberación lenta del fármaco, con lo cual surge incremento duradero de las concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos en la médula ósea mucho más intensos. En promedio, la mitad de MTX se une a las proteínas plasmáticas y puede ser desplazado de la albúmina plasmática por diversos fármacos como sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol y fenitoína.¹⁰

Las concentraciones de MTX en el líquido cefalorraquídeo son solamente de 3% de las que se detectan en la circulación general en estado de equilibrio dinámico; por esta razón, es probable que con las dosis estándar no se destruyan las células neoplásicas en el SNC. Cuando se administran dosis altas de MTX, las concentraciones citotóxicas de MTX llegan al SNC.¹⁰

La sensibilidad relativa o resistencia de las células cancerosas al MTX está influenciada por una serie de mecanismos. La entrada de MTX en las células se reduce debido a la reducción de la función del portador del folato, disminución de la formación de MTXPG a través de la folilpoliglutamato sintetasa (FPGS) o aumento de la hidrólisis de MTXPG a través de la gamma glutamil hidrolasa (GGH).¹

Las diferencias en las actividades de FPGS se relacionaron claramente con las diferencias en la acumulación de MTXPG y la respuesta de MTX en LLA y las líneas celulares de leucemia mieloide aguda (LMA). Cuando se incuban con MTX en vivo, las células blásticas leucémicas hiperdiploides muestran una mayor acumulación de MTXPG que las células B no hiperdiploides y los blastos de linaje B acumulan más MTXPG que los blastos de linaje T.¹

Las dosis altas de MTX (1 gr/m² por vía intravenosa durante 24 horas) producen concentraciones más altas de metabolitos MTXPG activos en los blastos que las dosis bajas de MTX (30 mg/m² por vía oral cada 6 horas por 6 dosis). Se ha demostrado que estos niveles más elevados de MTXPG en todos los blastos producen mayores efectos antileucémicos, como la inhibición de la síntesis de novo de purinas y la disminución de linfoblastos circulantes. Estos estudios han resuelto un debate sobre si las dosis altas de MTX (ADMTX) alcanzan concentraciones mayores de MTXPG en blastos que la exposición prolongada a dosis bajas de MTX. Estos hallazgos farmacológicos son consistentes con una comparación aleatorizada de las mismas dosis de MTX por vía oral y por vía IV, lo que indica una mejor supervivencia libre de evento. Los ensayos clínicos indican que el nivel de exposición sistémica a

ADMTX puede tener una influencia significativa en el resultado clínico en niños con LLA. En un estudio de niños con LLA de “riesgo estándar” inscritos en el protocolo Total – XS, se observó una relación significativa entre las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de MTX y la supervivencia libre de evento. El tratamiento incluyó 15 infusiones de ADMTX (1gr/m² durante 24 horas) durante los primeros 1.5 años de terapia de mantenimiento, además de la dosis baja de 6 – mercaptopurina oral (50 mg/m² por día) y MTX (40 mg/m² por semana). Todos los pacientes recibieron la misma dosis de ADMTX; por lo tanto, los pacientes con aclaramiento sistémico rápido de ADMTX tenían concentraciones plasmáticas estables más bajas (Cpss) de este agente. En un análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox, los pacientes con una mediana de Cpss menor a 16 micromol/L tuvieron un riesgo significativamente mayor de fracaso temprano del tratamiento (recaída) que los pacientes con una concentración más alta de MTX. Este mayor riesgo se mantuvo estadísticamente significativo en un análisis multivariado que incluyó otros factores pronósticos como la cuenta leucocitaria y el índice de ADN. En un análisis posterior después de un seguimiento más prolongado (mediana 7.3 años), la concentración de MTX siguió siendo un factor pronóstico significativo en pacientes con LLA de “riesgo intermedio” (es decir, con una cuenta leucocitaria de 10 – 100x10⁹/L) mientras que la Cpss de MTX fue un factor pronóstico significativo sólo para el riesgo de recaída precoz en pacientes con LLA de “riesgo muy bueno”. También se observó una relación similar entre la Cpss de MTX durante la terapia de continuación y el riesgo de recaída de LLA en un ensayo del Pediatric Oncology Group (POG). Debido a que todos los pacientes tratados en estos ensayos tenían LLA de linaje B, es importante reconocer que las relaciones farmacodinámicas entre Cpss de metotrexate y la respuesta pueden diferir en la LLA de linaje T. En un ensayo aleatorizado de una sola dosis baja de MTX (40 mg/m²) versus una sola dosis alta de MTX (4 o 33g/m²) como tratamiento inicial anterior a la inducción a la remisión en niños con LLA, los pacientes que recibieron la dosis alta tuvieron una supervivencia libre de evento superior a 7 años. En un protocolo en el que los pacientes recibieron dosis baja de MTX (con 6 mercaptopurina) como parte de su terapia de continuación, el producto de las concentraciones de eritrocitos de MTXPGs y nucleótidos de tioguanina fue un predictor significativo del resultado.¹

En contraste, la concentración plasmática de MTX del área bajo la curva, medida después de 3 dosis intramuscular u orales a bajas dosis no fueron significativas, posiblemente porque las concentraciones de MTX fueron subóptimas en todos los pacientes con bajas dosis de MTX.¹

Existen datos sustanciales que demuestran la relación entre los parámetros farmacocinéticos de la exposición al MTX y la toxicidad aguda. Las características del paciente y del tratamiento que influyen significativamente en la farmacocinética del MTX incluyen el estado de hidratación y alcalinización; presencia de derrame pleural, obstrucción gastrointestinal, ascitis o vómitos; fármacos concurrentes y función renal.¹

Se conoce que la toxicidad es afectada por la magnitud y la duración de las concentraciones plasmáticas de MTX citotóxicas; el tiempo, la dosis y la duración del rescate de ácido folínico; y otros medicamentos subyacentes que predisponen a la toxicidad. Se ha recomendado la individualización de la dosis para evitar exposiciones de MTX potencialmente tóxicas, especialmente con LLA recidivante, muchos de los cuales han recibido tratamiento previo importante y tienen una disfunción renal subclínica.¹

Los pacientes con síndrome de Down tienen una mayor frecuencia de excreción tardía de MTX en plasma y mayor toxicidad que los pacientes sin esta entidad; sin embargo, pueden tolerar dosis de MTX de 500 a 1000 mg/m² con una monitorización cuidadosa y un rescate precoz de ácido folínico. Debido a que el transportador de folato reducido, responsable del transporte de MTX, está en el cromosoma 21, es posible que los pacientes con síndrome de Down tengan una mejor absorción de MTX en todos los tejidos y se ha formulado la hipótesis de alteraciones en el metabolismo de las purinas (también relacionado con la trisomía 21) que conduce a la depleción de folato, los pacientes con síndrome de Down habrían mejorado la poliglutamilación de MTX. El aumento de la poliglutamilación sería consistente con concentraciones plasmáticas más altas varias horas después de la fusión y mayor toxicidad de MTX en comparación con otros niños.¹

Entre algunas toxicidades con el uso de altas dosis de metotrexate se encuentran:

1. Lesión renal aguda: a pesar de las medidas de soporte durante la administración de ADMTX, esta complicación se desarrolla en un 2–12% de los pacientes. La incidencia dependerá de los factores del huésped, las medidas de soporte utilizadas y la dosis y el horario del MTX. La nefrotoxicidad causada por las ADMTX surge a través de la nefropatía por cristales, que ocurre cuando el MTX y sus metabolitos se precipitan dentro de los túbulos renales. Debido a que el MTX 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 la excreción del MTX. La nefropatía inducida por cristales inicialmente se manifiesta como una elevación asintomática en la creatinina sérica y luego progresa a necrosis tubular y lesión renal más severa.²

Debido a que la depleción de volumen y la orina ácida son los principales factores de riesgo de lesión renal aguda, la hiperhidratación y la alcalinización de orina son obligatorias durante el tratamiento de ADMTX. Las interacciones con otros fármacos también pueden contribuir a la excreción retardada de MTX y nefrotoxicidad subsecuente. Los agentes que presentan el mayor riesgo por interacción adversa son aquellos que interfiere con el aclaramiento de MTX al competir por la secreción tubular renal como antiinflamatorios no esteroideos, penicilina y derivados, salicilatos, probenecid, gemfibrozilo, trimetoprim–sulfametoxazol. Se conocen otros mecanismos de inhibición de otros fármacos por ejemplo la anfotericina, aminoglucósidos y medios de contraste provocando nefrotoxicidad y a su vez

disminuyen la filtración glomerular con inhibición consecuyente la de la excreción renal del fármaco, entre otros.²

Medidas de soporte:

En la mayoría de los pacientes con función renal normal, ADMTX pueden ser administradas de forma segura con el uso de estrategias de soporte preventivas. Entre las cuales se incluyen el ajuste de fármacos con interacciones potenciales, hidratación vigorosa y alcalinización de orina (con el objetivo de mantener pH mayor o igual a 7) antes de iniciar la infusión de MTX. El objetivo es alcanzar la solubilidad y la dilución de MTX en la orina y aplicar los rescates de ácido folínico guiados por los niveles séricos de MTX para proteger contra la toxicidad letal potencial.²

a. Hidratación: más del 90% del MTX es eliminado por vía renal. El uso de líquidos parenterales promueve un flujo urinario elevado y con la alcalinización urinaria protege al riñón de la lesión durante el tratamiento con MTX. Muchos protocolos en pediatría recomiendan al menos 2 horas de hiperhidratación con un flujo urinario mínimo de 200 mL/m² por hora o 100–150 mL/m² por hora iniciando 12 horas previas a la infusión de MTX y continuando durante 24 a 48 horas posteriores si el paciente tiene antecedente de toxicidad por MTX o desarrolla una eliminación retardada.²

b. Alcalinización de orina: el MTX y sus metabolitos, incluyendo el 7–OH–metotrexate y el 4-deoxi-4-amino-N-10-ácido metilpteroico (DAMPA), son poco solubles con pH ácidos. Un incremento en el pH urinario de 6.0 a 7.0 aumenta la solubilidad del MTX y sus metabolitos de 5 a 8 veces y la alcalinización es imprescindible para reducir la formación de cristales intratubulares (precipitación). Por lo tanto, se recomienda la administración de líquidos parenterales con 40 mEq/L de bicarbonato de sodio durante y después de la administración de ADMTX.²

Se debe requerir un pH urinario de 7 o más antes de la administración de MTX para reducir la formación de cristales. También es importante verificar los valores de pH de la orina con cada micción durante la infusión para asegurar que no haya periodos de tiempo prolongados con orina ácida, lo que podría aumentar el riesgo de precipitación, nefrotoxicidad y eliminación tardía de MTX. La capacidad del laboratorio para procesar muestras rápidamente y notificar a los médicos cuando el pH disminuye a 7 o menos facilita una administración más segura de ADMTX.²

c. Ácido folínico (leucovorin): durante más de 30 años, el rescate con ácido folínico ha sido una piedra angular del tratamiento con ADMTX. El ácido folínico es efectivo en la prevención de mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y neurotoxicidad durante el tratamiento con ADMTX. Los protocolos de quimioterapia que incluyen ADMTX también incluyen recomendaciones para el momento, la dosis y duración de la administración de ácido folínico para proteger las células normales de la lesión. Debido a que el ácido folínico neutraliza eficazmente los efectos de MTX, no debe comenzarse inmediatamente porque reduciría no solo la toxicidad sino también la eficacia contra las células malignas.

2. Neurotoxicidad: El mecanismo de neurotoxicidad es probablemente a través de la ruptura de la homeostasis del folato en sistema nervioso central y/o daño neuronal directo. La neurotoxicidad aguda ocurre dentro de los primeros 2 a 14 días después de la administración oral a bajas dosis, intratecal o ADMTX y se manifiesta con síntomas transitorios como eventos cerebrales vasculares, encefalopatía, crisis convulsivas y/o afasia. A pesar de que existen reportes que han demostrado que muchos pacientes pueden ser nuevamente sometidos de manera segura a metotrexate, puede haber recurrencia de neurotoxicidad, por lo que se tiene que suspender el tratamiento con este fármaco y potencialmente presentar el riesgo de recaída.⁵

Los síntomas clínicos de neurotoxicidad inducida por MTX son frecuentemente asociados a leucoencefalopatía, vistos como hiperintensidades en la sustancia blanca en IRM en T2 y recuperación de inversión atenuada por fluido.⁶

A pesar de que la leucoencefalopatía es de bajo grado en la mayoría de los pacientes, se ha reportado leucoencefalopatía fatal difusa necrozante. En ocasiones se puede desarrollar asintomática en pacientes recibiendo MTX, y su presencia se ha correlacionado con la exposición aumentada a MTX. El significado clínico de estos cambios en la sustancia blanca es desconocido. Algunos polimorfismos de la línea media han contribuido a la leucoencefalopatía inducida por MTX, como GSTP1, MTHFR y SHMT1.⁷

El estudio del impacto de la desnutrición en paciente pediátricos con neoplasias malignas se ha dirigido a pacientes con leucemia aguda, específicamente con LLA, debido a que es la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial.³

La desnutrición en pacientes puede ser una consecuencia del cáncer per se y/o al tratamiento. La ocurrencia de desnutrición en pacientes oncológicos pediátricos citados en la literatura varía ampliamente, en gran parte debido a la falta de consenso para identificar y clasificar la malnutrición. La Organización Mundial de la Salud define la desnutrición como un IMC menor que el percentil 5, un criterio que la mayoría de los pacientes de oncología pediátrica no cumplen. Tampoco existe un consenso con respecto a la identificación de niños con cáncer nutricionalmente en riesgo. Un estado nutricional disminuido es un factor de riesgo potencial para la función inmune reducida, lo que lleva a la toxicidad del fármaco y la cicatrización prolongada de la herida. Por lo tanto, la malnutrición tiene el potencial de causar resultados clínicos adversos apreciables y la reducción de la calidad de vida y el bienestar general.⁸

Se ha reportado por Underzo y por Reilly J. que la prevalencia de desnutrición al diagnóstico en pacientes con LLA fue de un 7% para países desarrollados, y, al contrario, en otros estudios en países desarrollados se ha reportado una incidencia más alta de hasta 21 a 23%, lo que confirma la afirmación de que, en países con bajo desarrollo económico, la desnutrición ocurre con mayor frecuencia.³

Es por esta razón que, durante varios años estos países han realizado esfuerzos para determinar el verdadero impacto de la desnutrición como un factor pronóstico en pacientes con LLA en pacientes con leucemia aguda en niños en diferentes etapas de tratamiento.⁴

Durante los últimos 50 años, la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD) del MTX han sido estudiadas ampliamente. Esta revisión de la literatura ha encontrado un consenso profundo dentro de los resultados de los estudios preclínicos y clínicos con respecto al comportamiento de la PK y PD del MTX en estado de desnutrición. Entre los estudios preclínicos publicados llevado a cabo en ratas, se ha demostrado que las dietas privadas de proteínas están relacionadas con el aumento de la exposición al MTX, principalmente debido a la disminución de excreción del fármaco. Grossie VB, demostraron que la excreción biliar de MTX era un proceso mediado por portadores que eran sensible al estado nutricional del huésped. Algunos años más tarde, Dunki Jacobs estudio la relación PK/PD del MTX, evaluando la actividad antitumoral y la toxicidad en ratas. Este estudio reveló una respuesta tumoral mejorada al MTX y un aumento de la toxicidad de la médula ósea y la toxicidad del tracto intestinal en ratas que recibían una dieta privada de proteínas como consecuencia de la excreción retrasada de MTX. Los estudios de unión a proteínas mostraron una disminución en la fracción libre de MTX en la desnutrición proteico – calórica, y por lo tanto, los investigadores concluyeron que el aumento de la toxicidad por MTX observada en desnutrición, se asociaba con una disminución de la excreción de MTX y no estaba relacionado con cambios en enlace proteico.⁸

Torosian M. estudió en un grupo de ratas con implantes tumorales mamarios subcutáneos el efecto de una dieta pobre en proteínas sobre la actividad de la dehidrofolato reductasa (DHFR) tanto del tumor como de las células del huésped. El agotamiento de la proteína redujo la actividad de la enzima en la médula ósea y los tumores a 50 y 85%, respectivamente, en comparación con los niveles encontrados en los animales que recibieron la dieta estándar. Grossie llevaron a cabo un estudio similar y concluyeron que los niveles de DHFR en la médula ósea y el hígado eran más bajos en las ratas desnutridas que en los controles. Estos resultados podrían explicar en parte el aumento de la mielosupresión y la toxicidad hepática del MTX en animales desnutridos, pero otros mecanismos deben estar implicados para explicar el aumento de la toxicidad gastrointestinal⁸.

El criterio de terminología común del NCI (National Cancer Institute) para eventos adversos es una terminología descriptiva que se puede utilizar para informes de eventos adversos (EA). Se proporciona una escala de calificación (severidad) para cada término de EA.

Un efecto adverso es cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un tratamiento o procedimiento médico que puede o no considerarse relacionado con el tratamiento o procedimiento médico.

Un evento adverso es un término que es una representación única de un evento específico utilizado para documentación médica y análisis científico.

Se definen diferentes grados de toxicidad de la siguiente manera (Tabla 1):

Grados de Toxicidad (Tabla 1)					
Evento Adverso	1	2	3	4	5
Nivel Gastrointestinal					
Mucositis oral	Asintomático con síntomas leves, sin intervención indicada	Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral: modificar la dieta	Dolorsevero; interfiere con la ingesta oral	Consecuencias que amenazan la vida	Muerte
Nivel hepático					
Bilirrubina	Parámetros normales	>LSN to 1.5 x LSN	>1.5 to 3 x LSN	>3 to 10 x LSN	>10 x LSN
Fosfatasa alcalina (AST)	WNL	>LSN to 2.5 x LSN	>2.5 to LSN	>5 to 20 x LSN	>20 x LSN
Alanino aminotransferasa (ALT)	WNL	>LSN to 2.5 x LSN	>2.5 to 5 x LSN	>5 to 20 x LSN	>20 x LSN
Nivel renal					
Creatinina	>LSN – 1.5 x LSN	>1.5 – 3.0 por arriba del nivel basal; >1.5 – 3.0 x LSN	>3.0 por arriba del nivel basal; 3.0 – 6.0 por LSN	>6.0 x LSN	-
Nivel hematológico					
Anemia	Hemoglobina (Hgb) <LIN – 10 g/dL; <LIN – 6.2 mmol/L; <LIN – 100 g/dL	Hgb <10.0 – 8 g/dL; <6.2 – 4.9 mmol/L; <100 – 80 g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; se indica transfusión	Consecuencias que amenazan la vida Intervención indicada	Muerte
Leucopenia	<LIN – 3000/ mm ³ ; <LIN – 3.0 x 10 ⁹ /L	<3000 – 2000/ mm ³ ; <3.0 – 2.0 x 10 ⁹ /L	<2000 – 1000 /mm ³ ; <2.0 – 1.0 x 10 ⁹ /L	<1000/mm ³ ; <1.0 x 10 ⁹ /L	-
Neutropenia	<LIN – 1500/mm ³ ; <LIN – 1.5 – 10 ⁹ /L	<1500 – 1000/mm ³ ; <1.5 – 1.0 x 10 ⁹ /L	<1000 – 500/ mm ³ ; <1.0 – 0.5 x 10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5 x 10 ⁹ /L	-
Trombocitopenia	<LIN – 75,000 /mm ³ ; <LIN – 75.0 x 10 ⁹ /L	<75,000 – 50,000 /mm ³ ; <75.0 – 50.0 x 10 ⁹ /L	<50,000 – 25,000 /mm ³ ; <50.0 – 25.0 x 10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0 x 10 ⁹ /L	-

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Nuestra Institución se caracteriza por contar con el departamento de farmacología en el cual se pueden realizar la medición de niveles séricos de este fármaco, y al contar con el resultado de estos, realizar ajustes durante su administración y evitar efectos adversos de estos. Es de vital importancia conocer las características clínicas y/o bioquímicas de los pacientes durante la administración del fármaco que les condiciona toxicidad por el fármaco y predecir aquellos que presentarán toxicidad, además que en nuestro país no existen guías que prevengan la toxicidad del fármaco.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿De qué manera se relacionan los niveles altos de metotrexate con los eventos adversos en los pacientes de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN:

El HIFMG es un centro de referencia de pacientes tratados con metotrexate por diversas patologías como leucemia aguda linfoblástica.

El uso de metotrexate en altas dosis se debe administrar en condiciones adecuadas para evitar efectos adversos, evitando estancias prolongadas y retrasos en la aplicación de tratamiento.

Se ha visto que hay diversos factores intrínsecos y extrínsecos de los pacientes que influyen en la eliminación del fármaco, por lo que se podrían identificar y realizar ajustes para evitar las complicaciones previo.

En la actualidad en nuestro país no contamos con estudios que evalúen y monitoricen el uso de metotrexate.

OBJETIVO (GENERAL Y ESPECIFICOS):

- General:
 - Evaluar si existe una relación significativa entre la toxicidad del tratamiento y los niveles de metotrexate de la hora 42 en niños que reciben diferentes dosis de ADMTX.
- Específicos:
 - Describir las características clínicas de los pacientes que presentan niveles elevados de metotrexate.
 - Determinar la frecuencia de toxicidad bioquímica y/o clínica con niveles elevados de metotrexate.
 - Distinguir los pacientes con riesgo de toxicidad con el uso de altas dosis de metotrexate.
 - Proponer guías intrahospitalarias para evitar el riesgo de toxicidad por metotrexate.

METODOLOGIA:

Diseño de estudio: retrospectivo, descriptivo y observacional.

Lugar de estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Oncología Pediátrica.

Muestra de estudio: pacientes tratados con metotrexate a ADMTX en el HIMFG en el periodo estimado para el estudio el cual comprende de enero del 2016 a diciembre del 2017.

Criterios de inclusión:

- Ambos sexos.
- Pacientes de 0 a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación en tratamiento con metotrexate a altas dosis (2 a 6 gramos/m² semanales)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con falla renal previa.
- Pacientes con síndrome de Down.
- Falta de datos en el expediente clínico.

CONSIDERACIONES ETICAS:

De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigación para la salud de acuerdo al artículo 17 se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Este estudio se clasifica como sin riesgo de acuerdo a la siguiente definición.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Para los fines de este proyecto no se crearan bases de datos que contengan datos personales sensibles.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará estadística descriptiva de los datos obtenidos. Se definirá niveles elevados de metotrexate a partir de un rango mayor a 0.2 micromol/L en la hora 42 posterior a su administración basado en el nomograma de Bleyer (Anexo 2), durante la fase de tratamiento de consolidación en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Para las variables clínicas se empleara estadística descriptiva, medidas de tendencia central para las variables continuas (media, desviación estándar), frecuencias y porcentajes para las dicotómicas de parámetros bioquímicos previo y posterior a la infusión de metotrexate; asimismo se medirán niveles séricos de MTX de la hora 42 y última medición de niveles

Se utilizará el programa estadístico SPSS16.

DESCRIPCION DE VARIABLES:

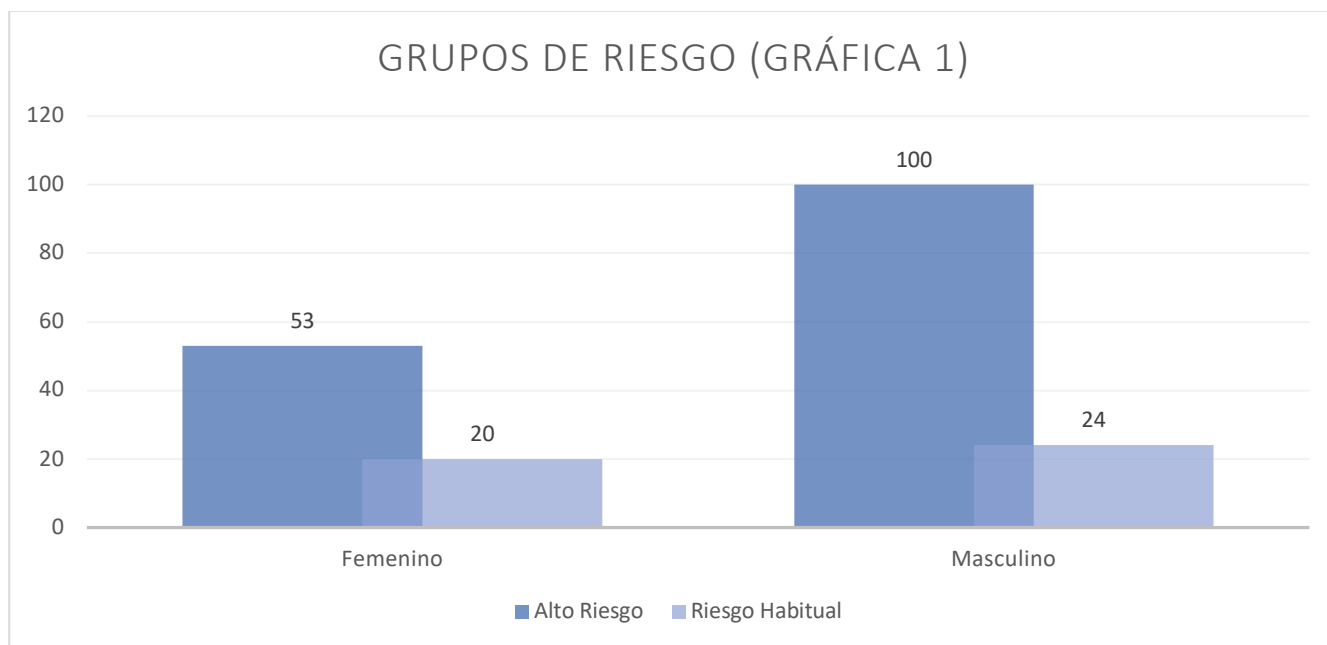
Variable	Escala de medición	Descripción de la variable	Tipo de variable
Riesgo	Riesgo habitual Alto riesgo	Criterio asignado dependiente de factores clínicos y/o bioquímicos del paciente (Criterios de Roma)	Cualitativa politómica
Altas dosis de metotrexate	Metotrexate a dosis de 2 a 6 gramos/m ² /día	Dosis de metotrexate administrado en cada consolidación asignado por grupo de riesgo	Cuantitativa discreta
Mucositis	Grado 1, 2, 3, 4 y 5.	Alteración caracterizada por ulceración o inflamación de la mucosa oral.	Cuantitativa discreta
Género	Femenino Masculino	Se escribe el género como encontrado en el acta de nacimiento	Cualitativa discreta
Anemia	Grado 1, 2, 3 y 4.	Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de hemoglobina en una muestra de sangre.	Cuantitativa discreta
Trombocitopenia	Grado 1, 2, 3 y 4.	Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de plaquetas en una muestra de sangre.	Cuantitativa discreta
Leucopenia	Grado 1, 2, 3 y 4.	Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de leucocitos en una muestra de sangre.	Cuantitativa discreta
Neutropenia	Grado 1, 2, 3 y 4.	Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican una disminución en el número de neutrófilos en una muestra de sangre.	Cuantitativa discreta
AST	Grado 1, 2, 3, 4 y 5	Hallazgo basado en los resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de aspartato aminotransferasa (AST) en una muestra de sangre.	Cuantitativa discreta

ALT	Grado 1, 2, 3, 4 y 5	Hallazgo basado en resultados de pruebas de laboratorio que indican un aumento en el nivel de alanina aminotransferasa (ALT) en la muestra de sangre.	Cuantitativa discreta
------------	----------------------	---	-----------------------

RESULTADOS:

Se incluyeron 112 pacientes fueron diagnosticados con Leucemia linfoblástica aguda, dentro de los cuales 1 paciente fue excluido al contar con Trisomía 21.

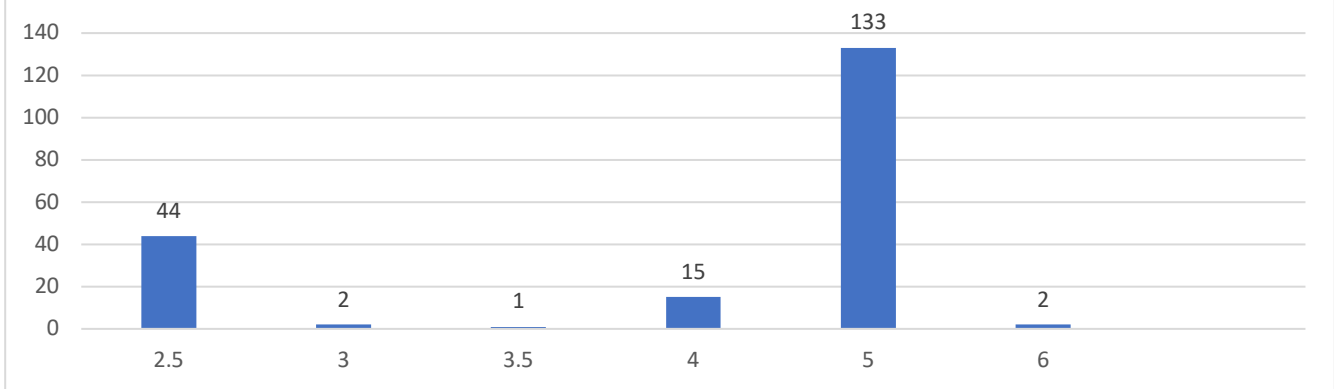
Durante el seguimiento de los pacientes 13 murieron durante el periodo de inducción a la remisión por complicaciones de esta como choque séptico y hemorragia pulmonar; 8 abandonaron el tratamiento y 3 fueron recibidos en la fase de mantenimiento los cuales fueron tratados en el estado de Tabasco, desconociendo los niveles séricos de metotrexate durante el periodo de consolidación.



En total se recabaron 197 eventos durante la fase de consolidación, de los cuales 69 eventos fueron durante la 1ª consolidación, 66 durante la 2ª consolidación y 62 durante la 3ª consolidación.

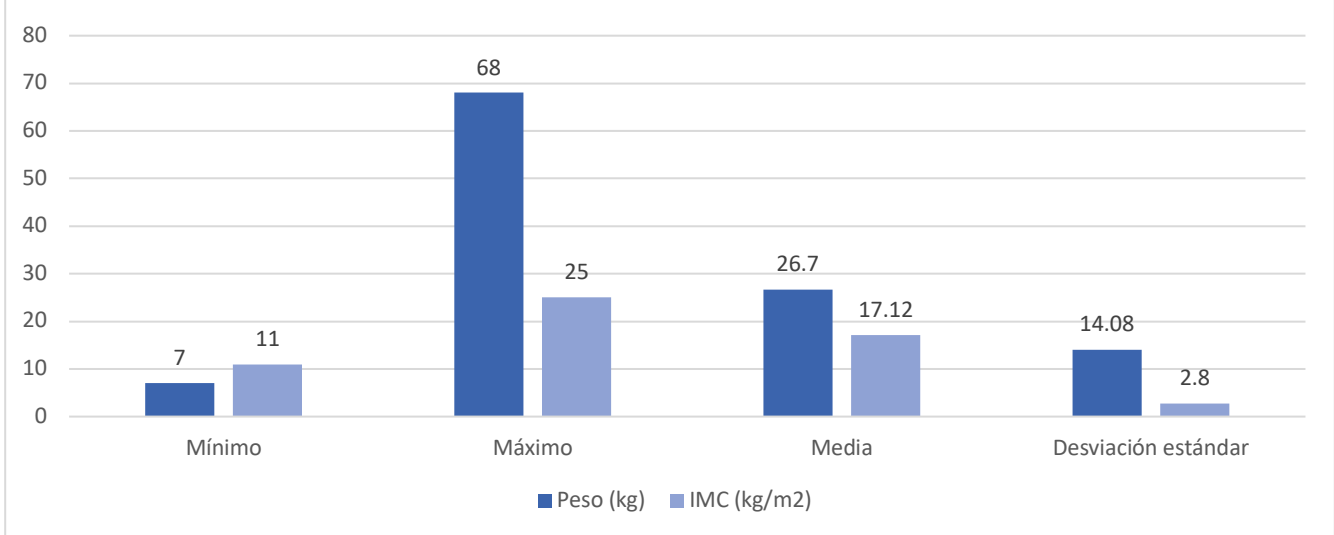
Como se muestra en la Gráfica 1, dentro de los 197 eventos, 73 fueron pacientes del género femenino de los cuales 53 se clasificaron como alto riesgo y 20 como riesgo habitual, así como 124 fueron pacientes del género masculino de los cuales 100 se clasificaron como alto riesgo y 24 de riesgo habitual.

NIVELES DE METOTREXATE (gr.m²) (GRÁFICA 2)



La dosis de metotrexate se ajustaron dependiendo de la concentración plasmática del estado estacionario de la hora 20, de los cuales 44/197 fueron administrados a dosis de 2.5 gr.m², 2/197 fueron administrados a 3 gr.m², 1/197 fue administrado a 3.5 gr.m², 15/197 fueron administrados a 4 gr.m², 133/197 fueron administrados a 5 gr.m² y 2/197 fueron administrados a 6 gr.m² (Gráfica 2)

Estado Nutricional en Pacientes con LAL (GRÁFICA 3)



Como se muestra en Gráfica 3 el estado nutricional de nuestros pacientes se clasificó con la curva para IMC de la OMS, en donde el IMC mínimo fue de 11 y el rango máximo de 25, con una media de 17.2, por lo que tomaremos como clasificación del IMC en un rango normal de 18.5 – 24.9, sobrepeso 25.0 – 29.9 y bajo peso menor a 18.5.

Descripción bioquímica pre-infusión de MTX (Tabla 2).					
	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dL)	8.7	6.9	15.6	10.99	1.40
Hematocrito (%)	28.9	19.6	48.5	33.06	4.48
Leucocitos (10³/μL)	12100	600	12700	4948.93	2269.81
Neutrófilos (10³/μL)	7683	290	7973	2408.51	1600.47
Plaquetas (10³/μL)	942000	47000	989000	325187	153983
Creatinina (mg/dL)	0.75	0.15	0.90	0.41	0.14
ALT (U/L)	418	10	428	74.16	79.52
AST (U/L)	288	12	300	48.94	48.10
Albúmina (g/dL)	4.1	2.8	6.9	3.93	0.49
Bilirrubina (mg/dL)	3.2	0.10	3.3	0.47	0.33

Durante la administración de ADMTX se verifica que los pacientes cuenten con estos requisitos indispensables como cuenta absoluta de neutrófilos >300/mm³, cuenta de leucocitos mayor a 1000/mm³ y cuenta plaquetaria >50 x 10⁹/L. la aplicación se diferirá en caso de contar con bilirrubina total mayor a 2 mg/dL y bilirrubina directa mayor a 1.4 mg/dL. Sólo en un paciente se decidió iniciar la administración de metotrexate con 47,000 plaquetas. El resto no presentó contraindicación bioquímica para el inicio de ADMTX (Tabla 2).

Se describen a continuación los cambios bioquímicos hallados en los expedientes, no a todos los pacientes se les tomaron biometría hemática, ni pruebas de función renal ni de funcionamiento hepático (Tabla 3).

Descripción bioquímica post – infusión de MTX (Tabla 3).					
	N=	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Hemoglobina (g/dL)	25	8.1	12.6	10.248	1.25
Hematocrito (%)	25	24.2	37.2	30.652	3.90
Leucocitos (10³/μL)	25	1100	10100	3948	2293.49
Neutrófilos (10³/μL)	25	520	9090	2712	2386.14
Plaquetas (10³/μL)	25	41000	904000	272400	170826
Creatinina (mg/dL)	93	0.21	0.9	0.49	0.15
ALT (U/L)	91	11	577	74.80	77.10
AST (U/L)	91	8	339	59.32	54.85
Albúmina (g/dL)	89	2.6	35	3.82	3.36
Bilirrubina (mg/dL)	91	0.25	3.22	0.71	0.52

Dentro de los 197 eventos de administración de metotrexate, 179 eventos contaron con niveles de la hora 42 con un nivel mínimo en 0.2 micromol/L y un máximo de 10.3 micromol/L, con una media de 1.10 micromol/L y una DE +/- 1.33. Durante nuestro seguimiento no se encuentran datos de la hora 42 en 18 pacientes ya que las muestras se reportaron 13 como lipémicas, 4 como hemolizadas y 1 no se realizó ya que el fin de semana no se cuenta con medición de metotrexate.

Última determinación (nivel sérico y hora) (Tabla 4)					
	# de pacientes	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Última determinación de MTX (micromol/L)	151	0.01	0.57	.180	.09
Última hora posterior a infusión	151	50	215.0	68.94	23.49

Se determinaron los niveles de metotrexate posterior a la administración de metotrexate al contar con niveles elevados 151 pacientes a la hora 50 como mínimo y a la hora 215 como máximo, con una media de 68 y con una desviación estándar de +/- 23.49, con niveles séricos de metotrexate en 0.01 micromol/L como mínimo, en 0.57 micromol/L como máximo, en 0.18 micromol/L como media y con una desviación estándar 0.09 micromol/L. (Tabla 4)

Mucositis (Tabla 5)		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
1	4	2.0
2	6	3.0
3	3	1.5
4	1	0.5
Sin mucositis	183	92.9
Total	197	100.0

Dentro de las complicaciones de la administración de ADMTX, se encontró mucositis en sólo 14 pacientes en los cuales se encontró mucositis Grado 1 en 4, Grado 2 en 6, Grado 3 en 3 y Grado 4 en 1, durante nuestro seguimiento los pacientes no presentar ni colitis neutropénica, ni requerimiento de hemodiálisis, ni falla renal (Tabla 5).

DISCUSION:

El uso de ADMTX requiere de monitorización y medidas que disminuyen los efectos adversos. Las reacciones adversas se presentan en riñón, hígado, médula ósea, mucosa gastrointestinal y en el folículo piloso, sitios con alta tasa de recambio celular.¹¹

Dentro de nuestro estudio, incluimos 193 eventos los cuales se administraron en la fase de consolidación, con diferentes dosis de metotrexate previamente ya discutidas, las cuales se fueron ajustando dependiendo de la clasificación de leucemias de riesgo habitual o alto riesgo, dentro de las cuales se establece que se debe de alcanzar una concentración plasmática en estado estacionario dependiente del riesgo de estas.

Se han observado vómitos y diarrea durante o poco después de la administración de MTX en pacientes que desarrollaron toxicidad por MTX, pero la mayoría de los pacientes con disfunción renal son inicialmente asintomáticos y la mayoría presenta disfunción renal no oligúrica. Un aumento abrupto de la creatinina sérica durante o poco después de la infusión de MTX indica el desarrollo de disfunción renal y puede dar como resultado concentraciones plasmáticas de MTX significativamente elevadas. Aunque el riesgo de toxicidad por MTX depende de la dosis y el programa de administración, las concentraciones plasmáticas de MTX deben ser $\leq 1.0 \mu\text{M}$ a las 42 horas después del inicio de la infusión de ADMTX, y las concentraciones plasmáticas de MTX $\geq 10 \mu\text{M}$ en este momento se asocian con un alto riesgo para el desarrollo de toxicidades¹², sin embargo en nuestro cohorte, los pacientes con elevación de creatinina sólo se presentó en toxicidad Grado 1 y Grado 2; infiriendo que después de la infusión de MTX en el HIFMG, a pesar de no contar en el rango de seguridad establecido $< 0.2 \mu\text{M}$, se pueden administrar de manera segura con la monitorización y medidas de soporte establecidas en nuestra Institución.

Los reportes de toxicidad renal en población pediátrica son limitados. Csordas realizó un estudio retrospectivo de 153 pacientes con LLA que recibieron altas dosis de MTX; fueron monitorizados de acuerdo a sus niveles séricos de 7-OH-MTX. Los autores demostraron que los mayores de 14 años, tuvieron mayor riesgo de toxicidad por MTX en comparación con los menores de seis años¹², en nuestra cohorte la población, se demostró que la población con niveles elevados comprendía un rango de los 10 a 15 años, sin embargo el paciente con mayores niveles elevados se trato de un paciente de 1 año de edad con dosis administrada de 5 gr/m^2 sin presentar complicaciones ni renales, ni en mucosas.

CONCLUSION:

El protocolo utilizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez para leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica, en la fase de consolidación, con el uso de altas dosis de metotrexate (Anexo 1), cuenta con mínimos efectos adversos entre los cuales los principales se encontraron a nivel de mucosas como mucositis e incremento de creatinina sin presentar insuficiencia renal y/o sesiones de hemodiálisis. No se reportaron eventos de colitis neutropénica con el uso de ADMTX dentro de los últimos 2 años.

La hora final de toma de metotrexate no está establecida ya que se toman tantas veces necesarias hasta alcanzar un nivel no tóxico (menor a 0.2 micromol/L), sin embargo, contamos con la limitación de la medición de estos durante los días lunes a viernes, lo que dificulta la monitorización estrecha, sin embargo, se podría monitorizar con otros parámetros bioquímicos como creatinina, parámetros clínicos como náusea, vómito, mucositis y/o dolor abdominal.

El retraso en la eliminación de MTX, con lesión renal secundaria, es considerado una urgencia médica para la cual se han propuesto diversas medidas, enfocadas principalmente en la rápida eliminación del fármaco. Las medidas propuestas son: rescates con ácido folínico, terapia sustitutiva renal mediante ultrafiltración y carboxipeptidasa-G2, con la cual no contamos en nuestro país, sin embargo muestra mayor efectividad y menores complicaciones asociadas a su uso.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

En el Hospital Infantil de México la toma de niveles de metotrexate se realiza únicamente durante los lunes a viernes, ya que no se cuenta con personal durante el fin de semana para procesar los niveles de metotrexate y en algunas de las ocasiones se reportaban como muestras lipémicas y/o hemolizadas. Asimismo, la pérdida o ausencia de información necesaria de los expedientes para la base de datos.

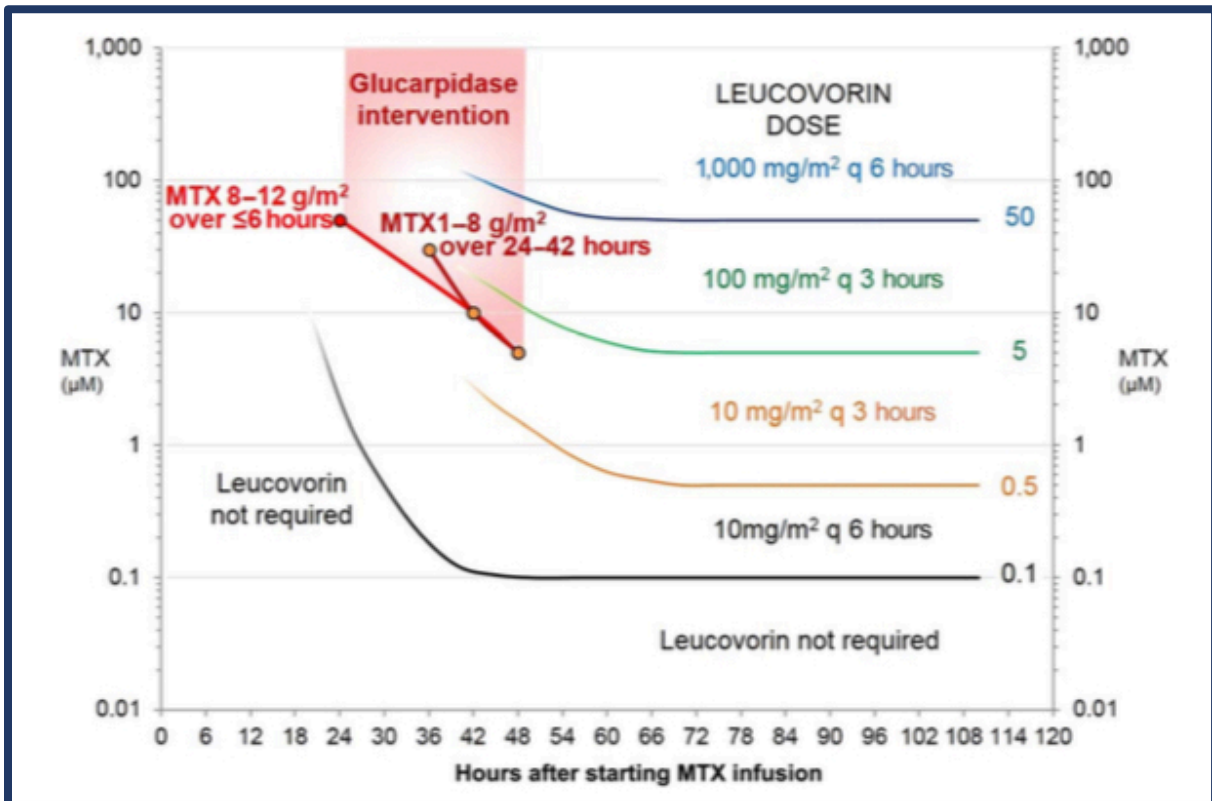
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Mes	2017					2018		
	Mar Abr	May Jun	Jul Ago	Sep Oct	Nov Dic	Ene Feb	Mar Abr	May Jun
Elaboración de protocolo								
Búsqueda de información científica								
Recolección de información								
Base de datos								
Captura de información								
Procesamiento de datos								
Análisis estadístico								
Interpretación de resultados								
Entrega de informe								

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Pui CH. Childhood leukemias. 3ª edición. Cambridge University Press. 2013. 332-336.
2. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high – dose metotrexate induced acute kidney injury and delayed metotrexate clearance. *The oncologist*. 2017. 22: 1-10.
3. Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, et al. Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer* 2005; 5: 33.
4. Rivera-Luna R, Olaya-Vargas, et al. Early death in children with acute lymphoblastic leukemia: does malnutrition play a role?. *Pediatric hematology and oncology*. 2008; 25(1): 17-26.
5. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2014; 32(9): 949-959.
6. Asato R, Akiyama Y, Ito M, et al. Nuclear magnetic resonance abnormalities of the cerebral white matter in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma during and after central nervous system prophylactic treatment with intrathecal methotrexate. *Cancer*. 1992; 70(7):1997-2004.
7. Vagace JM, Caceres-Marzal C, Jimenez M, et al. Methotrexate-induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorphisms related to folate homeostasis. *Am J Hematol*. 2011; 86(1): 98-101.
8. Owens JL, Hanson SJ, McArthur JA, et al. The need for evidence based nutritional guidelines for pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: acute and long-term following treatment. *Nutrients*. 2013; 5(11): 4333-4346.
9. Flobaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol*. 1999; 17(5):1589-94.
10. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Goodman & Gilman. 12ª edición, China. Mc Graw Hill, 2011.
11. Lee KM, Lee HW, Kim SY, et al. Two pediatric osteosarcoma cases with delayed methotrexate excretion: its clinical course and management. *Cancer Res Treat*. 2011; 43(1): 67-70.
12. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist*. 2006; 11(6): 694–703.

Anexos:



Nomograma utilizado en EUA para rescates con ácido fólico (Anexo 1).²

Forma de administración de metotrexate (Anexo 2):

1. Dosis:

- 2 a 2.5 gramos/m²: recibirán esta dosis todos los pacientes de bajo riesgo y los casos de alto riesgo que no tengan las características enlistadas en el siguiente apartado.
- 5 gramos/m²: esta dosis será empleada sólo en esta fase de tratamiento en los siguientes casos: 1. Respondedor tardío. 2. Leucemia Meníngea al diagnóstico, 3. Infiltración primaria a testículos, 4. Leucemia de Células T, 4. Traslocación 9;22, 5. Traslocación 1;19, 6. Traslocación 4;11.

2. Administración de Metotrexate:

Al menos dos horas antes de la administración de ADMTX, se recomienda administración de prehidratación intravenosa (con solución glucosada al 5% + 40 mEq de NaHCO₃/L), a una tasa de 200 mL/m²/hora. El pH urinario debe ser vigilado al menos una vez por turno durante la infusión y deberá administrarse un bolo de bicarbonato a dosis de 12 mEq/m² si el pH urinario es de 6 y a dosis de 25 mEq/m² si el pH urinario es menor a 6, diluidas en 50 mL de solución glucosada al 5% puede durante 15 minutos; en caso de presentar alcalosis sistémica que limite el uso de bicarbonato, deberá

emplearse acetazolamida a dosis de 500 mg/m² vía oral cada 6 a 8 hrs. En los pacientes con evidencia de disfunción renal o eliminación retardada durante la infusión, deberá considerarse un tiempo de infusión menor a 24 hrs.

3. Niveles de MTX:

Deben tomarse niveles a las 20 y 42 horas de iniciado el medicamento. La primera cifra será de utilidad para estimar el nivel de medicamento alcanzado con la dosis empleada y el segundo valor estima la eliminación del fármaco. Niveles adicionales (c/12 a 24 hrs) son necesarios cuando el nivel a las 42 hrs sea ≥ 1.0 uM (1.0 umol/L) o cuando se presenten manifestaciones de toxicidad por MTX.

4. Administración de Acido Folínico:

El rescate con Leucovorín deberá iniciar a las 36 hrs de comenzada la infusión de MTX y repetirse cada 6 hrs por un total de 5 dosis (o más de acuerdo a los niveles de MTX). La dosis inicial de ácido folínico dependerá de la dosis de MTX y los niveles del medicamento MTX de 2 a 2.5 gramos/m² ácido folínico a 10 mg/m² cada 6 horas por 5 dosis y MTX a 5 gramos/m² ácido folínico a 15 mg/m² cada 6 horas por 5 dosis. La dosis de leucovorín deberán ajustarse de acuerdo a los niveles de MTX: si el nivel de MTX a las 42 hrs es >1.0 micromol/L deberá aumentarse la dosis siguiendo el normograma (ver anexo) y continuar hasta que los niveles del medicamento desciendan a <0.1 uM (0.1 umol/L). En pacientes con niveles de MTX >10 uM a las 42 hrs deberá mantenerse hidratación y considerarse el uso de hemodiálisis y carboxipeptidasa. Deberá incrementarse la dosis inicial de leucovorín cuando se presente toxicidad gastrointestinal grado 3 ó 4 recurrente. En los pacientes que toleran bien las altas dosis de MTX , sin retraso en la excreción, se puede considerar la administración de rescates orales en los cursos subsecuentes.