



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Frecuencia y características clínicas y  
demográficas de pacientes con  
diagnóstico de disfunción renal  
secundaria a intoxicación por  
metotrexate con necesidad de  
terapia dialítica vistos en el Hospital  
Infantil de México Federico Gómez  
durante el periodo 2015-2020

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dr. Ramsés Michel Zúñiga  
Casillas



TUTOR:

Mtro. en Ciencias. Miguel A. Palomo Colli  
Dra. Gina Chapa Koloffon



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



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. Sarbelio Moreno Espinosa**  
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico.



---

**Dr. Miguel Ángel Palomo Colli**  
Maestro en Ciencias Médicas Adscrito al Servicio de Oncología  
Pediátrica



---

**Dra. Gina Chapa Koloffon**  
Médico Psiquiatra y Paidopsiquiatra Adscrita al Departamento  
de Investigación Clínica

## Dedicatorias

---

Este fue uno de los retos más grandes a los que me he enfrentado, desde aprobar el examen de la residencia hasta tener la resiliencia para no abandonar el barco en los momentos más difíciles, a veces uno piensa que ya paso la prueba más difícil, sin saber que las pruebas más difíciles están por venir sin que alguien te advierta que están sucediendo. Aquí dejo más que letras y medicina basada en evidencia, a cualquiera que dude si existe algo de humanismo en la ciencia, aquí quedaron noches de desvelo, aprendizajes en grupo, replanteamientos de objetivos de vida, hasta incluso, cuestionarse el propósito de estar aquí. Gracias a cada persona que me acompañó o me regalo su mano para consolidar este esfuerzo.

Para Magda Lilia mi madre, por darnos siempre una guía, porque, aunque nadie nace sabiendo ser madre nos enseñaste a no desfallecer en la batalla, y eso es más que mostrar el camino, gracias por heredarme ser testarudo con mis metas y no atarme a lo que no me permita realizar mis sueños. Y por la inimaginable cantidad de amor que nos has dado a lo largo de tu vida, esa dulzura con la que nos cuidaste en la enfermedad, y esos intentos interminables por querer vernos bien y en la cima. Te amo.

Que sería de nuestra familia sin ti padre, Higinio, gracias por tu amor incondicional y por tener siempre las palabras adecuadas en el momento correcto, por saber hacer sentir tu amor de mil maneras, consejos, cuentos, caricias, regañones, juegos, masajes en la noche, etc... pero sobre todo el ejemplo de un hombre íntegro, congruente y fiel a sus principios. Gracias por ser la brújula que llegaba cuando ya no sabía a donde ir. Te amo.

A mis compañeros de juego, mis hermanos Neftalí y Jordan, en quienes encontré inspiración cuando todo se veía oscuro, Nef, gracias por ser esa persona alegre que siempre tiene la frase para hacer sonreír a los demás aún cuando parece que todos estamos a punto de llorar, reconozco la nobleza y la originalidad que hay en ti, Jordan, el más pequeño, estoy profundamente agradecido contigo por haberme despertado, eres una chispa incansable, eres un huracán, lo que quieras en el momento que lo decidas lo lograrás. Los amo profundamente.

Para mis tutores: Dra. Gina por el gran ser humano que es y ayudarme, aun en los peores momentos, además de una gran paciencia y dedicación, para con las demás personas, siempre estaré agradecido con usted. Dr. Miguel gracias por su amabilidad y la disposición para ayudar, demuestra la gran calidad de ser humano que es, un gran ejemplo de la unión entre la investigación y la asistencia médica es un placer haber compartido tiempo con usted y aprender de un maestro de vida.

En el recorrido de esta residencia he tenido compañeros de batalla, agradezco infinitamente la compañía, el aliento y los gestos de amor de cada persona con la que me he encontrado en esta parte de mi vida, Karen, Xareni, Alez, Aislinn, Fany, gracias por no perder la fe en mí y darse el tiempo de conocerme a profundidad, les agradezco el no retirarse en los momentos difíciles, y el acompañarme cuando ya nadie me tenía ganas de aguantar mi mal humor. No podía dejar mencionarlos a ustedes, Luis Fernando, Brenda y Julissa, fueron una

parte elemental en mi preparación para iniciar la residencia, gracias por las bromas, los regaños, los alientos y sobre todo la sinergia que hicimos con un mismo fin, aun todavía pienso que seguimos centrados en el mismo objetivo con el que nos reunimos en aquella ocasión.

*“Si no hay flores en tu jardín es porque no ha llegado la primavera”*

# Índice

<b>1. Antecedentes .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Marco teórico .....</b>	<b>10</b>
2.1 Metotrexate.....	10
2.1.1 Mecanismo de acción .....	10
2.1.2 Farmacocinética.....	10
2.1.3 Indicaciones.....	12
2.1.4 Posología.....	12
2.1.5 Monitorización .....	13
2.1.6 Contraindicaciones.....	15
2.1.7 Interacciones.....	15
2.1.8 Reacciones adversas.....	16
2.1.9 Precauciones .....	17
2.2 Intoxicación por metotrexate.....	17
2.2.1 Definición.....	17
2.2.2 Clasificación y diagnóstico.....	17
2.2.3 Epidemiología.....	17
2.2.4 Mecanismos de toxicidad .....	19
2.2.5 Características clínicas .....	21
2.3 Dosis alta de metotrexate.....	22
2.3.1 Características clínicas .....	22
2.3.2 Eliminación del fármaco .....	22
2.3.3 Toxicidades relacionadas.....	23
2.3.4 Disfunción renal asociada con ADMTX.....	24
2.3.4.1 Incidencia.....	24
2.3.4.2 Farmacocinética.....	24
2.3.4.3 Características clínicas .....	25
2.3.4.4 Interacciones medicamentosas.....	26
2.3.4.5 Factores de riesgo .....	26
2.3.4.6 Prevención y tratamiento.....	27
2.3.4.7 Tratamiento con carboxipeptidasas .....	28
2.3.4.8 Tratamiento con timidina .....	29
2.3.4.9 Métodos de eliminación basados en diálisis.....	30
<b>3. Planteamiento del problema .....</b>	<b>32</b>
<b>4. Pregunta de investigación.....</b>	<b>33</b>
<b>5. Justificación .....</b>	<b>34</b>
<b>6. Hipótesis .....</b>	<b>35</b>
<b>7. Objetivos .....</b>	<b>36</b>
7.1 Objetivo general .....	36
7.2 Objetivos específicos.....	36
<b>8. Metodología .....</b>	<b>37</b>
8.1 Descripción del estudio.....	37
8.2 Población de estudio .....	37
8.2.1 Calculo de tamaño de muestra .....	37
8.2.2 Método de recolección.....	37
8.2.3 Criterios de selección.....	38

8.2.3.1 Criterios de inclusión .....	38
8.2.3.2 Criterios de exclusión.....	38
8.3 Descripción de variables.....	38
8.4 Procedimiento.....	40
8.5 Análisis estadístico.....	40
8.6 Consideraciones éticas .....	40
<b>9. Resultados.....</b>	<b>41</b>
<b>10. Discusión con limitaciones de estudio .....</b>	<b>46</b>
<b>11. Conclusiones.....</b>	<b>49</b>
<b>12. Cronograma de actividades.....</b>	<b>50</b>
<b>13. Bibliografía .....</b>	<b>51</b>
<b>14. Anexos.....</b>	<b>56</b>

## Abreviaturas

---

**ADMTX:** Dosis altas de metotrexate

**MTX:** Metotrexate

**LRA:** Lesión renal aguda

**GI:** Gastrointestinal

**LLA:** Leucemia linfoblástica aguda

**CrCl:** Aclaramiento de creatinina



## 1. Antecedentes

---

### 1.1 Metotrexate

El metotrexate se describió como medicamento en 1946 y fue usado por primera vez en el tratamiento de una enfermedad humana en 1948. El metotrexate es un antagonista del ácido fólico, usado inicialmente como agente quimioterápico en las neoplasias hematológicas (principalmente leucemias). Posteriormente empezó a utilizarse con buenos resultados por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal (1).

La quimioterapia antifolato ocupa un sitio especial en la historia del tratamiento del cáncer, ya que esta clase de medicamentos proporcionó las primeras remisiones notables, aunque temporales, de leucemias en 1948 y la primera curación de un tumor sólido, el coriocarcinoma en 1963. Estos adelantos proporcionaron un gran impulso al desarrollo de la quimioterapia para cáncer (2).

### 1.2 Cáncer infantil

Una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adolescentes alrededor del mundo es el cáncer. Según las últimas estimaciones hechas por Globocan 2020, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo de los cuales, más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes (3).

El cáncer infantil en México es un problema de salud pública, al ser la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años de edad, cobrando más de 2,000 vidas anuales. Comparado con las enfermedades neoplásicas en los adultos, el cáncer en la infancia y adolescencia representa una proporción baja, ya que solo el 5% de los casos de cáncer ocurren en niños. Sin embargo, esta enfermedad representa una de las principales causas de años de vida potencialmente perdidos, ya que se estima que cada niño que no sobrevive al cáncer, pierde en promedio 70 años de vida productiva; además de ser un factor negativo para la salud emocional y la dinámica familiar (4).

En países con altos ingresos la sobrevida es mayor al 80%, sin embargo, en países de ingresos medios o bajos la sobrevida apenas alcanza un 20%. Algunas de las principales causas que repercuten en las bajas tasas de supervivencia de países con medianos o bajos ingresos son: incapacidad para tener un diagnóstico preciso y oportuno, poco o nulo acceso a los tratamientos, abandono del tratamiento, defunciones por toxicidad y exceso de recidivas, entre otras (5).

La terapia a base de diálisis (hemodiálisis) es una estrategia que pocas veces se recomienda debido a que existe tratamiento farmacológico con carboxipeptidasa para aquellos que tienen lesión renal aguda y niveles elevados de metotrexate. Sin embargo el fármaco no se encuentra disponible en México. La estrategia más utilizada es la terapia dialítica con hemodiálisis convencional como medida para evitar complicaciones graves y estancias hospitalarias aún más prolongadas.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, debido a que la mayoría de los protocolos no establecen la terapia con hemodiálisis como una estrategia de tratamiento, esta no se realizaba previa al año 2012, posterior a este año se realizaron intervenciones en casos aislados con resultados aceptables, desde entonces, se estableció como una medida terapéutica y es actualmente la estrategia a seguir en niños que desarrollan lesión renal aguda y cifras elevadas de metotrexate con riesgo de toxicidad grave.

## 2. Marco teórico

---

### 2.1 Metotrexate

#### 2.1.1 Mecanismo de acción

El metotrexate es un antimetabolito que interfiere con el metabolismo del ácido fólico. Después de entrar en la célula, el metotrexate se poliglutama y se une a la dihidrofolato reductasa (DHFR) con una afinidad 1000 veces mayor que la del folato e inhibe competitivamente la conversión de dihidrofolato en tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato es esencial para la biosíntesis de timidinas y purinas, que son necesarias para la síntesis de ADN. El bloqueo de la síntesis de tetrahidrofolato por el metotrexate conduce a la incapacidad de las células para dividirse y producir proteínas (6).

De manera más específica bloquea la conversión de dihidrofolato en su forma activa de tetrahidrofolato químicamente reducida, agotando así la concentración intracelular de tetrahidrofolatos, que son cofactores necesarios (donantes de un solo carbono) para la síntesis de metionina, timidina y purinas. El MTX se poliglutama de forma intracelular, y en esta forma también puede inhibir directamente las enzimas en las vías sintéticas de purina/pirimidina. La timidilato sintasa es la única enzima dependiente de folato, esta oxida su cofactor tetrahidrofolato a dihidrofolato, y la síntesis activa de timidina es necesaria para que el MTX agote los tetrahidrofolatos intracelulares (7).

#### 2.1.2 Farmacocinética

El metotrexate se absorbe fácilmente en el tubo digestivo en dosis menores de 25 mg/m<sup>2</sup>, pero dosis mayores se absorben de manera incompleta y siempre se administran por vía intravenosa. Después de la administración intravenosa, el medicamento desaparece del plasma en forma trifásica. La fase de distribución rápida va seguida de una segunda fase, que indica depuración renal (semivida de 2 a 3 h aproximadamente). Una tercera fase tiene una semivida cercana a 8 a 10 h. Si se prolonga indebidamente esta fase terminal de desaparición debido a insuficiencia renal, puede causar los principales efectos adversos del medicamento en médula ósea, epitelio gastrointestinal y piel. La distribución del metotrexate en espacios corporales, como cavidad pleural o

peritoneal, es lenta. Sin embargo, si se expanden estos últimos pueden actuar como un sitio de almacenamiento y liberación lenta del fármaco, con el aumento prolongado resultante de las concentraciones en plasma y efectos adversos más graves (2).

Cerca del 50% del metotrexate se une a proteínas del plasma y puede ser desplazado de la albumina por varios medicamentos, que incluyen sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol y fenitoína; es necesario tener cautela si se administran estos fármacos de manera concomitante. Hasta 90% de una dosis administrada se excreta sin modificar por la orina en el transcurso de 48 h, principalmente en las primeras 8 a 12 h. También se excreta por las heces una cantidad pequeña de metotrexate. Sin embargo, después de dosis altas se detectan con facilidad metabolitos, que incluyen 7-hidroxi metotrexato que es potencialmente nefrotóxico. La excreción renal del metotrexate se lleva a cabo por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. En consecuencia, el uso concurrente de medicamentos que reducen el flujo sanguíneo renal (p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos), que son nefrotóxicos (como el cisplatino) o que son ácidos orgánicos débiles (p. ej., aspirina o piperacilina) suele retardar la eliminación del fármaco y originar mielosupresión grave. Es necesario tener precauciones especiales en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal. En estos enfermos debe ajustarse la dosis en proporción a las disminuciones de la función renal y, si es posible, evitarse regímenes de dosis altas (2).

El metotrexate se retiene en forma de poliglutamatos por periodos prolongados; por ejemplo, durante semanas en los riñones y varios meses en el hígado (2).

La farmacogenética puede influir en la respuesta a los antifolatos y en sus efectos adversos. La sustitución C677T en la reductasa de metilentetrahidrofolato reduce la actividad de la enzima que genera metilentetrahidrofolato, el cofactor para la TS y, en consecuencia, aumenta la toxicidad del metotrexate. La presencia de este polimorfismo en células leucémicas confiere mayor sensibilidad al metotrexate y también podría modular la toxicidad y el efecto terapéutico del pemetrexed, un inhibidor predominante de la sintasa de timidilato (2).

### 2.1.3 Indicaciones

El metotrexate es un antagonista del folato que se ha utilizado como agente antileucémico desde 1948 (8).

El metotrexate se utiliza en el tratamiento de una serie de neoplasias malignas pediátricas y adultas que incluyen leucemias agudas, linfoma histiocítico difuso, osteosarcoma, carcinomas de cabeza y cuello, meduloblastoma, coriocarcinoma, carcinoma de mama y otros. También se utiliza, en dosis bajas, para el tratamiento de enfermedades no malignas como la psoriasis y la artritis reumatoide, y para la supresión de la enfermedad de injerto contra huésped después de un trasplante de médula ósea. Las dosis de antineoplásicos varían desde tan solo 15 mg/m<sup>2</sup> hasta tanto como 35.000 mg/m<sup>2</sup>. Las dosis altas de metotrexate se usan comúnmente para tratar la leucemia linfoblástica aguda y el osteosarcoma en niños (8).

El metotrexate es el único antineoplásico para el que actualmente se recomienda una monitorización farmacocinética de rutina. La relación entre las concentraciones séricas y el riesgo de toxicidad ha sido ampliamente demostrada. Por estas razones, la familiaridad con las propiedades farmacocinéticas del metotrexate es esencial para los médicos involucrados en el cuidado de los pacientes que reciben metotrexate (8)

### 2.1.4 Posología

Niños: Dermatomiositis: oral 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>/semana en dosis única una vez a la semana o 0.3 a 1 mg/kg/dosis una vez a la semana. Artritis reumatoide juvenil: oral, IM, SC, 5 a 15 mg/m<sup>2</sup>/semana en dosis única o en tres fracciones administradas con 12 horas de diferencia; con frecuencia se utiliza 1 mg diario de ácido fólico o 5 mg de ácido folínico semanal para prevenir la depleción de folato (9).

Límites de dosis antineoplásicas: Oral, IM, 7.5 a 30 mg/m<sup>2</sup>/semana o cada dos semanas. IV: 10 mg a 33 000 mg/m<sup>2</sup>/dosis en bolo o por infusión continua durante 6 a 42 horas (9).

	<b>Dosis</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Frecuencia</b>
<i>Dosis convencional</i>	15 a 30 mg/m <sup>2</sup>	Oral	Dos veces por semana
	30 a 50 mg/m <sup>2</sup>	Oral, IV	Semanal
	15 mg/día por 5 días	Oral, IM	Cada 2 a 3 semanas
<i>Dosis media</i>	50 a 150 mg/m <sup>2</sup>	IV en bolo	Cada 2 a 3 semanas
	240 mg/m <sup>2</sup>	Infusión IV	Cada 4 a 7 días
	0.5 a 1 g/m <sup>2</sup>	Infusión IV	Cada 2 a 3 semanas
<i>Dosis alta</i>	1 a 12 g/m <sup>2</sup>	Infusión IV	Cada 1 a 3 semanas

Programa de dosificación antineoplásica (adaptado de Dorr RT y Von Hoff DD. *Cancer Chemotherapy Handbook*. 2a ed. 1994.)

Tumores sólidos pediátricos: < 12 años: 12g/m<sup>2</sup> (12 a 18 g); ≥ 12 años: 8 g/m<sup>2</sup> (dosis máxima 18 g). Leucemia meníngea: intratecal 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 15 mg) según protocolo o ≤ 3 Meses: 3 mg, 4 a 11 meses: 6 mg, 1 año: 8 mg, 2 años: 10 mg, ≥ 3 años: 12 mg. Se administra a intervalos de dos a cinco días hasta que los recuentos de líquido cefalorraquídeo se normalizan, seguidas de una dosis una vez a la semana por dos semanas y después cada mes (9).

Leucemia linfoblástica aguda (LLA) (dosis alta): IV dosis de impregnación: 200 mg/m<sup>2</sup>, seguidos de infusión de 1 200 mg/m<sup>2</sup>/día en 24 horas. Leucemia no linfoblástica aguda: IV 7.5 mg/m<sup>2</sup>/día los días 1 a 5 del ciclo de tratamiento. Leucemia no linfoblástica aguda refractaria: IV 100 mg/m<sup>2</sup>/dosis el día 1 del ciclo de tratamiento. Linfoma no Hodgkin: IV 200 a 500 mg/m<sup>2</sup>; repetir cada 28 días. Inducción a la remisión en leucemias linfoblásticas agudas: oral 3.3 mg/m<sup>2</sup>/día por cuatro a seis semanas. Mantenimiento de la remisión: oral, IM 20 a 30 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana (9).

### 2.1.5 Monitorización

La monitorización de las concentraciones séricas de metotrexate en pacientes tiene importancia principalmente en la prevención de la toxicidad inducida por concentraciones elevadas o prolongadas de metotrexate. Se ha establecido una relación concentración-efecto para los niños que reciben dosis altas de metotrexate infundidas durante 24 horas

para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (10). Los pacientes con concentraciones séricas en estado estacionario superiores a 16  $\mu\text{mol/L}$  al final de la infusión tenían un riesgo menor de recaída que los pacientes con una concentración debajo de esta cifra. Sin embargo, no se han definido pautas generales para el control de la concentración sérica a fin de garantizar la eficacia.(8)

Por el contrario, el uso de la monitorización clínica para prevenir la toxicidad inducida por metotrexate está bien establecido. La toxicidad está claramente relacionada con la exposición prolongada a concentraciones de metotrexate por encima de un cierto umbral de concentración; esto está corroborado por un trabajo in vitro que muestra que la exposición a 0.05  $\mu\text{mol/L}$  durante 72 horas produce el mismo grado de citotoxicidad que la exposición a 10  $\mu\text{mol/L}$  durante 12 horas. Las concentraciones séricas generalmente no se controlan con dosis de metotrexate inferiores a 50  $\text{mg/m}^2$  (8).

El control de la concentración sérica de metotrexate ha tenido una gran utilidad en el ajuste racional del rescate del ácido folínico. La dosis de ácido folínico debe aumentarse de acuerdo con la concentración sérica de metotrexate y continuar más allá de la duración habitual del rescate en pacientes con aclaramiento retardado de metotrexate y concentraciones subsiguientes prolongadas de metotrexate. Es importante tener en cuenta que debe evitarse el “sobre-rescate” con ácido folínico, ya que la eficacia antitumoral en animales puede verse afectada si se administra un exceso de ácido folínico (8).

Se han desarrollado pautas para la identificación de pacientes con alto riesgo de toxicidad, basadas en la determinación de una vida media inicial para metotrexate en las primeras 24 horas después de la infusión de metotrexate en dosis altas y en concentraciones séricas en momentos seleccionados. Se debe iniciar un rescate adecuado de ácido folínico dentro de las 42 a 48 horas para prevenir la toxicidad. Para pacientes con una vida media inicial superior a 3,5 horas, recomendamos la continuación del rescate con ácido folínico hasta que las concentraciones de metotrexate estén por debajo de 0,05 a 0,1  $\mu\text{mol/L}$ . Los pacientes con concentraciones que superan estas

pautas generalmente reciben una dosis elevada de ácido folínico y la continuación de la administración de ácido folínico más allá de la duración habitual del rescate. La combinación de esta información farmacocinética para ajustar la dosis de ácido folínico teniendo en cuenta los factores de riesgo clínicos de toxicidad, hidratación vigorosa y alcalinización urinaria, ha eliminado las muertes y la toxicidad grave por dosis altas de metotrexate en nuestra institución (10).

#### 2.1.6 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al metotrexate o cualquier componente de la fórmula; disfunción renal o hepática grave; supresión profunda de la médula ósea preexistente; no debe administrarse metotrexate en dosis elevadas ( $> 1 \text{ g/m}^2$ ) a pacientes con depuración de creatinina  $< 50$  a 75% de la normal, embarazadas o madres que amamantan (9).

#### 2.1.7 Interacciones

La combinación de metotrexate e irradiación en el tratamiento de la leucemia, el linfoma, el meduloblastoma y, recientemente, el osteosarcoma plantea interrogantes sobre la depuración de fármacos. Además, muchos pacientes que reciben metotrexate desarrollan posteriormente signos o síntomas de infección, cuya terapia antibiótica suele incluir un aminoglucósido. Algunos pacientes tratados con metotrexate y gentamicina o con metotrexate e irradiación han desarrollado una nefrotoxicidad significativa a pesar de los niveles normales de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre previos al tratamiento. Aunque no se han realizado estudios o investigaciones directos en humanos para confirmar estas interacciones, las investigaciones preliminares en ratas han demostrado claramente que tanto la gentamicina como la irradiación pueden alterar el aclaramiento de metotrexate (11).

El pretratamiento o el tratamiento en conjunción con corticosteroides en la terapia con metotrexate en dosis altas es digno de investigación en busca de toxicidad. Se sabe que los salicilatos aumentan la toxicidad del metotrexate al interferir con su unión a las proteínas séricas y su excreción renal (11).



Determinados fármacos (la penicilina, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina) pueden reducir el aclaramiento renal del MTX, lo que puede provocar un aumento de la toxicidad hematológica y gastrointestinal. Hay estudios que notifican un aumento del riesgo hepático en MTX asociado a leflunomida; sin embargo, recientemente, el estudio SMILE descartó la existencia de un aumento del riesgo por asociación de leflunomida y MTX (12).

El uso de MTX y otros inmunosupresores está igualmente sujeto a discusión. Así, mientras algunos autores indican el aumento del riesgo renal al asociar ciclosporina con MTX, otros autores no reportaron un aumento de dicho riesgo (12).

#### 2.1.8 Reacciones adversas

Cardiovasculares: vasculitis, pericarditis, hipotensión. Sistema nervioso central: malestar general, fatiga, mareo, encefalopatía, convulsiones, confusión, fiebre, cefalea, escalofrío. Intratecal: aracnoiditis química aguda (cefalea, dorsalgia, rigidez de nuca); leucoencefalopatía (confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones, coma). Dermatológicas: alopecia, exantema, despigmentación o hiperpigmentación de la piel, fotosensibilidad, prurito, urticaria, síndrome de Steven-Jhonson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme. Endócrinas y metabólicas: hiperuricemia. Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, anorexia, estomatitis, enteritis. Genitourinarias: cistitis. Hematológicas: mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, anemia aplásica, anemia, hemorragia. Hepáticas: hepatotoxicidad, elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia; fibrosis hepática o cirrosis. Neuromusculares y esqueléticas: artralgias. Intratecal: mielopatía subaguda (paraparesia o paraplejía). Oculares: visión borrosa, conjuntivitis. Renales: nefropatía (azoemia, hematuria, insuficiencia renal). Respiratorias: neumonitis intersticial, tos, disnea, hipoxemia. Diversas: anafilaxia (9).

### 2.1.9 Precauciones

Usar con cautela en pacientes con enfermedad ulcero péptica, colitis ulcerosa, supresión preexistente en médula ósea; emplear con precaución y reducir la dosis en individuos con disfunción renal o hepática, ascitis y derrame pleural (9).

## 2.2 Intoxicación por metotrexate

### 2.2.1 Definición

Se realizó una revisión en la literatura y no se cuenta con una definición clínica específica, ya que no hay un punto de corte estandarizado en la dosis ni en el tiempo de tratamiento para presentar efectos adversos (13, 14), sin embargo, la mayoría de los protocolos clínicos internacionales que emplean altas dosis de metotrexate consideran niveles tóxicos y con riesgo de complicaciones las cifras de metotrexate mayores de 1 micromol por litro a la hora 48 o un incremento en la cifra de creatinina sérica del 20% por arriba de la basal antes de la infusión, los criterios de sospecha son disminución del gasto urinario (menor de 100 ml m<sup>2</sup> hora), aumento de la frecuencia de náuseas y vómito, diarrea y dolor abdominal. Por otra parte, se establece que el nivel sérico subterapéutico es menor de 0.1 micromol a la hora 48 (anexos Fig. 1 y 2).

Para este estudio se tomaron de referencia los siguientes valores para predecir toxicidad: concentraciones plasmáticas de MTX a las 24 horas (> 10 µM), 48 horas (> 1,0 µM) y 72 horas (> 0,1 µM) después de la administración de MTX (15, 16).

### 2.2.2 Clasificación y diagnóstico

La clasificación y el diagnóstico de la toxicidad se lleva a cabo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), son una terminología descriptiva que se puede utilizar para la notificación de eventos adversos.

### 2.2.3 Epidemiología

En un estudio realizado en Delhi, India, donde incluyeron 41 pacientes <18 años con diagnóstico de LLA, quienes recibieron ADMTX (5g/m<sup>2</sup>) como parte de su esquema de

consolidación, 32 pacientes recibieron cuatro ciclos de quimioterapia, 4 pacientes recibieron tres ciclos, 4 pacientes dos ciclos y 1 paciente un ciclo por razones no médicas, las toxicidades más frecuentes fueron: mucositis, fiebre, mielosupresión y niveles elevados de transaminasas que fueron similares a los reportados en otros estudios (17-19). Las dos toxicidades de mayor relevancia clínica fueron la mucositis y la enfermedad febril, que juntas ocasionaron 11 hospitalizaciones adicionales. La mucositis oral fue la toxicidad más frecuente, de las cuales los grados NCI 3 y 4 ocurrieron en 8 ciclos, coincide con lo encontrado en otro estudio de características muy similares (20). La mayoría se trató de forma ambulatoria y solo dos requirieron hospitalización. La toxicidad de grado 1 y 2 fue más común (33,56%) y requirió refuerzo del cuidado bucal. Para los niños que desarrollaron toxicidad de grado 3, los ciclos posteriores se manejaron aumentando la hidratación intravenosa, optimizando la alcalinización de la orina y/o extendiendo la duración del rescate de leucovorina, especialmente si los niveles de metotrexate a las 42 horas eran  $> 1.0$  mmol/L. Se observó que los pacientes que desarrollaron mucositis en el primer ciclo tenían más probabilidades de desarrollar mucositis en los ciclos posteriores, en comparación con aquellos que no desarrollaron mucositis en el primer ciclo ( $P = 0,16$ ) (19).

La fiebre se presentó en ciclos del 28% y fue una toxicidad importante. Condujo a nueve hospitalizaciones adicionales en las que hubo al menos un ciclo asociado con fiebre mayor al grado 2 del NCI. Esto fue similar a la incidencia (30%) informada por Rask (20). También se observó que los pacientes que desarrollaron fiebre o mucositis tenían un mayor riesgo de desarrollar otras toxicidades ( $P = 0,002$ ).

La diarrea fue poco frecuente y no fue un problema. La toxicidad hematológica en forma de neutropenia de grado 3 y 4 del NCI se observó en ciclos del 25% y fue algo superior a lo que han informado los otros estudios (8-9%) (20, 21). Por lo general, la recuperación hematológica se produjo el día 15 en el 85% de los ciclos evidenciado por el recuento total de neutrófilos y los valores de plaquetas; el retraso en la siguiente fase de la quimioterapia se produjo en el 15% de las veces después de un ciclo.

La función hepática anormal observada en el 35% de los ciclos (grado 3 del NCI y 4 en el 3%) fue comparable a las notificadas en otros estudios 50-64% (22, 23). Estas anomalías, aunque frecuentes, fueron transitorias y reversibles, en niños no se ha informado que provoquen una enfermedad hepática crónica. No provocaron retrasos en el siguiente ciclo de quimioterapia.

La mediana del nivel de metotrexate en plasma a las 42 horas fue de 1,6 mmol/L. Se ha informado que las concentraciones plasmáticas > 1 mmol/L en la hora 42 después del inicio de MTX se asocian con un mayor riesgo de toxicidad cuando solo se administra el rescate estándar de leucovorina. Los niveles > 5 mmol/L, observados en el 4% de los ciclos, necesitan una vigilancia muy estrecha y un rescate de leucovorina aumentado, ya que se han observado toxicidades graves en este subconjunto de pacientes (19).

La predicción de la toxicidad a veces puede ser difícil debido a las amplias variaciones entre pacientes en la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes antileucémicos afectados por polimorfismos hereditarios en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos (24).

#### 2.2.4 Mecanismos de toxicidad

La mayoría de los estudios se han realizado sobre factores de riesgo como los polimorfismos de genes relacionados con el folato que inducen las toxicidades relacionadas con el MTX, pero se sabe mucho menos sobre la asociación entre dosis específicas de MTX y toxicidades. Un estudio de meta-análisis y revisión multisistémica donde se revisaron 20 estudios centrados en la asociación entre la dosis de MTX y las toxicidades relacionadas a este tratamiento. El estudio mostró una toxicidad considerable asociada con MTX en niños con diferentes neoplasias, de las cuales la hepatotoxicidad, la toxicidad hematológica, la toxicidad gastrointestinal (GI) y la mucositis son los tipos más frecuentes (25).

La toxicidad gastrointestinal a veces restringe el tratamiento, especialmente en pacientes con malignidad. En el tratamiento con MTX, los tejidos sanos con alto recambio,

incluida la médula ósea, el tracto gastrointestinal y la mucosa oral, se ven afectados indirectamente. Además de la inhibición de la proliferación celular, el aumento del nivel de apoptosis es otro mecanismo propuesto de toxicidad asociada al MTX. En estudios en modelos animales que se propusieron determinar el efecto del MTX en el tracto gastrointestinal, se demostró que el MTX al activar las caspasas 9, 2 y 3 en las células epiteliales intestinales aumenta el nivel de apoptosis y posteriormente causa el desarrollo de toxicidad GI (26).

Además, un análisis conjunto mostró que la toxicidad dermatológica rara vez se presenta asociada al MTX. En este contexto, Kataria (27) informaron de un caso raro de necrólisis epidérmica tóxica (NET) en un adulto joven con LLA tras el uso de dosis altas de MTX. Scheinfeld (28) también informó de tres casos de erupciones cutáneas tóxicas asociadas con MTX.

Junto a la toxicidad GI, la toxicidad hematológica es una de las toxicidades relacionadas con MTX más reportadas. Una posible explicación para esto es que el MTX, al regular la señalización de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, induce la diferenciación de las células mesenquimatosas en adipocitos (29), causando toxicidad hematológica. Las mutaciones en la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (C677T y A1298C) se asocian con una menor actividad enzimática (30). El MTX se acumula en la célula y desencadena las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Se demostró que los pacientes pediátricos con genotipo 677T tienen un riesgo aproximadamente seis veces mayor de desarrollar toxicidad hematológica (25).

Un análisis más detallado mostró que la mucositis también se encuentra entre las toxicidades frecuentes inducidas por MTX, esto sucede debido a la alta división de las células epiteliales. La fisiopatología de la mucositis es compleja, pero los agentes que dañan el ADN, como la quimioterapia y la radiación ionizante, inducen los factores de transcripción apoptóticos, incluidos p-53, NF-kB y Wnt51, que provocan la activación de la apoptosis y, en consecuencia, pueden ir acompañados de toxicidad mucosa (25).

La toxicidad renal tiene la prevalencia más baja debido a la rápida eliminación por los riñones (31); Además, otra explicación de esto es que la mayor parte de la toxicidad renal relacionada con el MTX se informó en pacientes que recibieron concomitantemente otros fármacos, como cisplatino, penicilina, antiinflamatorios no esteroideos y sulfonamidas que reducen la secreción tubular del fármaco (32).

Esta demostrado que la hepatotoxicidad inducida por MTX es un problema dependiente de la dosis; el 15-50% de los pacientes con aminotransferasas elevadas que recibieron dosis de MTX leve-moderada presenta una evolución auto limitada, con fibrosis y cirrosis como el evento adverso más importante (33). Sabemos también que la incidencia de hepatotoxicidad es mayor al inicio de cada ciclo de administración de MTX y se reduce después del uso de ácido fólico (31).

En estudios llevados a cabo por Kotur (34) y Esmaili (35), se demostró que la hepatotoxicidad por MTX es una toxicidad frecuente y sugirió que la mutación en el gen SLC19A1 afecta el transporte de MTX, causando que el fármaco se acumule dentro de la célula explicando en parte la hepatotoxicidad (34).

#### 2.2.5 Características clínicas

Las reacciones adversas leves que se observan con mayor frecuencia son la estomatitis ulcerativa, náuseas, vómitos, molestias abdominales y reacciones cutáneas. Las náuseas y vómitos empeoran con las dosis altas y requieren una pre medicación con antagonistas de la serotonina y corticosteroides (36).

Otros efectos secundarios gastrointestinales incluyen gingivitis, glositis, faringitis, anorexia, diarrea, hematemesis, sangrado gastrointestinal incluyendo melena, perforación gastrointestinal, enteritis, y pancreatitis (36).

Dentro de los efectos adversos cutáneos pueden aparecer exantema, eritema, prurito, fotosensibilidad, hiperpigmentación de piel y uñas, vasculitis, herpes zoster, erupciones herpetiformes, urticaria, o trastornos en la cicatrización de las heridas (36).

## 2.3 Dosis altas de metotrexate

### 2.3.1 Características clínicas

El metotrexate (MTX) es uno de los medicamentos más utilizados como fármaco contra el cáncer (37, 38). Una ventaja de este fármaco es que se puede utilizar en un amplio rango de dosis, por ejemplo, la dosis baja de 20 mg/m<sup>2</sup> por semana se utiliza para quimioterapia de mantenimiento en leucemia linfoblástica aguda y también para padecimientos no oncológicos como la artritis reumatoide juvenil o la psoriasis (39-41).

La dosis alta de metotrexate (ADMTX) se utiliza en combinación con ácido folínico (leucovorina) 1 a 33 g/m<sup>2</sup>, este se administra en infusión prolongada y se encuentra dentro de los regímenes de tratamiento para ciertos tipos de cáncer incluyendo leucemia linfoblástica aguda, linfoma, osteosarcoma, cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello (42-45). Las dosis altas pueden administrarse con seguridad con hiperhidratación y alcalinización de la orina, esto con la finalidad de aumentar la solubilidad del MTX, además se combina con rescates de leucovorina el cual debe ser guiado por los niveles del fármaco en plasma. Todo con la finalidad de reducir la toxicidad potencialmente letal del MTX (46).

### 2.3.2 Eliminación del fármaco

La excreción renal del fármaco sin cambios es la ruta principal de eliminación de ADMTX, y representa aproximadamente el 70% - 90% del aclaramiento de MTX (47). El MTX es un ácido débil con solubilidad limitada en condiciones ácidas (solubilidad máxima 2 mM a pH 5). La alcalinización de la orina tiene un mayor impacto en la solubilidad de MTX en orina que la hidratación de líquidos, aumenta la solubilidad de MTX 10 veces aumentando el pH de 6 a 7 (48). El MTX es secretado y no reabsorbido por los túbulos renales, pero la secreción tubular está saturada a concentraciones plasmáticas más altas y solo juega un papel menor en la eliminación de MTX durante e inmediatamente después de la infusión de ADMTX (49).

El MTX se une a proteínas en un 60% y la filtración glomerular se limita al fármaco libre. Por lo tanto, el aclaramiento de MTX a altas concentraciones es menor que la tasa de filtración glomerular (TFG). El MTX también se metaboliza en el hígado por el aldehído oxidasa a 7-hidroximetotrexato, que representa entre el 5% y el 10% de la eliminación de MTX (47).

### 2.3.3 Toxicidades relacionadas con ADMTX

La emesis ocurre en el 10%-30% de los pacientes que reciben ADMTX, incluso cuando se utilizan antieméticos adecuados. La toxicidad hepática transitoria puede incluir hepatitis química reversible hasta en un 60% e hiperbilirrubinemia en un 25% de los ciclos, respectivamente (50). Existen alteraciones en el sistema nervios central (SNC) en el 15% de los ciclos de ADMTX, un subconjunto de estos experimenta síntomas importantes, como ceguera cortical, hemiparesia y convulsiones (51).

Se observa toxicidad pulmonar en el 0,5% de los pacientes al año que reciben dosis bajas de metotrexate semanalmente, pero rara vez con ADMTX, pruebas de función pulmonar u otros exámenes de detección no están justificados (50).

A pesar de las medidas preventivas aun se sigue presentando nefrotoxicidad por MTX con una incidencia baja. Dado que la principal eliminación del medicamento es por vía renal, el deterioro de la función renal disminuye la eliminación del fármaco del cuerpo, lo cual puede resultar en un efecto ineficaz del rescate con leucovorina y un aumento en la toxicidad del MTX a otros aparatos y sistemas especialmente mielosupresión, mucositis, hepatitis y dermatitis (45, 52).

Existe una variabilidad sustancial entre pacientes en el aclaramiento de MTX, que varía 10 veces (según en dosis, edad y tiempo de infusión) en pacientes con función renal normal después de una infusión de ADMTX (53, 54).



## 2.3.4 Disfunción renal asociada con ADMTX

### 2.3.4.1 Incidencia

El 9,1% de los ciclos de ADMTX en pacientes con linfoma son complicados por lesión renal aguda (LRA), en comparación con sólo el 1,5% de los ciclos en pacientes con sarcomas (55, 56).

Existen estudios realizados en la década de 1970 donde se encontró que: 1.- La elevación sostenida de las concentraciones plasmáticas de MTX a las 24 horas ( $> 5-10 \mu\text{M}$ ), 48 horas ( $> 1,0 \mu\text{M}$ ) y 72 horas ( $> 0,1 \mu\text{M}$ ) después de la administración de MTX son predictivas del desarrollo de toxicidad; 2.- En ausencia de concentraciones plasmáticas elevadas de MTX, el riesgo de desarrollar toxicidades asociadas al MTX es mínimo; 3.- En la mayoría de las circunstancias, el desarrollo de toxicidades asociadas al MTX puede mejorarse o prevenirse cuando los pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de MTX reciben dosis de rescate de leucovorina guiadas farmacocinéticamente (15, 16).

De 3.887 pacientes, 68 desarrollaron nefrotoxicidad de grado  $\geq 2$  (criterios de la Organización Mundial de la Salud). La mortalidad entre los pacientes que desarrollaron disfunción renal fue del 4,4% (57).

### 2.3.4.2 Farmacocinética

La lesión renal aguda (LRA) inducida por ADMTX se produce durante o poco después del final de la infusión. La LRA se manifiesta como un aumento de la creatinina sérica (disminución de la TFG), pero la diuresis suele mantenerse (no oligúrica) (58).

El aclaramiento de MTX disminuye en proporción a la disminución de la TFG, lo que resulta en una exposición prolongada a altas concentraciones de MTX que pueden exceder la capacidad de las dosis estándar de leucovorina para rescatar de la toxicidad del MTX. La LRA inducida por ADMTX que se asocia con reducciones sustanciales en el aclaramiento de MTX ocurre en 0.5% -1.0% de ciclos de  $5 \text{ g/m}^2$  durante 24 horas en niños

con leucemia linfoblástica aguda (LLA) (59) y 1,8% de ciclos de 12 g/m<sup>2</sup> durante 4 horas en niños, adolescentes y adultos jóvenes con osteosarcoma (57).

#### 2.3.4.3 Características clínicas

La LRA inducida por ADMTX es reversible y casi todos los pacientes recuperan completamente la función renal. Los posibles mecanismos incluyen la precipitación de MTX dependiente del pH en la orina en los túbulos renales (60), la reducción de la perfusión renal por vasoconstricción arteriolar aferente o la captación de MTX en los túbulos renales con toxicidad tubular directa (61). El momento en que termina la infusión de metotrexate en los esquemas de tratamiento para osteosarcoma (8-12 g/m<sup>2</sup> en 4 horas) alcanza una concentración en orina de 10,000 µM (10 mM) que se aproxima al límite de solubilidad del MTX en orina con pH de 7 (47). La efectividad de la terapia con hidratación y alcalinización de la orina en la disminución de la LRA apoya la hipótesis de la precipitación del fármaco en los túbulos renales (7).

La mayoría de los pacientes con disfunción renal son inicialmente asintomáticos y la mayoría presenta disfunción renal no oligúrica; se caracteriza por una elevación asintomática de la creatinina, luego progresa a necrosis tubular y lesión renal más grave (62).

La documentación de la función renal normal antes de la administración de ADMTX y la monitorización seriada de la creatinina sérica antes y al final de la infusión de ADMTX son obligatorias para detectar LRA inducida por ADMTX lo antes posible. Un aumento de la creatinina sérica de más del 50% dentro de las 24-36 horas desde el valor basal previo a ADMTX tiene una sensibilidad de 0,32 y una especificidad de 0,99 para predecir la eliminación retardada de MTX (63). Se sabe que la creatinina sérica es un marcador tardío de LRA, por lo cual, la elevación de los niveles de MTX por arriba de lo esperado puede ser un indicador temprano de LRA por ADMTX. Es importante que los médicos que administran ADMTX estén bien familiarizados con las concentraciones plasmáticas de MTX esperados en los distintos momentos después de la infusión, tales valores se representan en la figura 1 (7).

Aunque el riesgo de toxicidad por MTX depende de la dosis y la velocidad de la infusión, las concentraciones plasmáticas de MTX deben ser  $\leq 1.0 \mu\text{M}$  a las 42 horas del inicio de la infusión de ADMTX, y las concentraciones  $\geq 10 \mu\text{M}$  se asocian con un alto riesgo de desarrollo de toxicidades, como se muestra en la figura 2 (62, 64).

#### 2.3.4.4 Interacciones medicamentosas

Varios fármacos se han asociado con una mayor toxicidad cuando se coadministran con MTX. Las interacciones más importantes involucran agentes que interfieren con la excreción de MTX, principalmente compitiendo por la secreción tubular renal, como probenecid, salicilatos, sulfisoxazol, penicilinas y agentes antiinflamatorios no esteroideos (65, 66).

#### 2.3.4.5 Factores de riesgo

La depleción de volumen es quizás el factor más importante y puede resultar de la pérdida de líquidos debido a vómitos o diarrea, insuficiencia suprarrenal o pérdida de sal renal. Las reducciones del volumen intravascular dan lugar a una hipoperfusión renal con la consiguiente disminución de la diuresis (55).

La orina ácida es también de las más importantes ya que en un pH de 5,5, la precipitación de los cristales de MTX ocurre cuando la concentración excede  $2 \times 10^{-3}$  molar en los túbulos renales. Esto puede causar obstrucción de los túbulos, daño directo del epitelio tubular (por contacto prolongado) e hipoperfusión por vasoconstricción arteriolar aferente, cada uno de manera independiente puede agravar la LRA (67).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad con ciclos previos de ADMTX tienen un mayor riesgo de toxicidad renal (61). Un aclaramiento de creatinina (CrCl) más bajo antes de la administración de ADMTX predice toxicidad renal, y tanto el CrCl como la concentración de creatinina sérica antes de la administración de ADMTX pueden ser útiles para predecir las concentraciones plasmáticas de MTX después de la infusión (68).

No se han establecido valores de corte específicos de CrCl para la reducción de dosis u omisión de ADMTX posterior, sin embargo, se recomienda reducción de dosis a partir de 50- 60 ml/min y no realizar la terapia con ADMTX cuando el CrCl cae por debajo de 10-30 ml/min (69).

Existen factores farmacogenéticos, por ejemplo, el aclaramiento de metotrexate también está asociado con polimorfismos de *SLCO1B1*, que codifican un transportador de aniones orgánicos localizados en solutos hepáticos que media la eliminación de muchos medicamentos, incluido el metotrexate (53).

Otro aspecto que considerar a la hora de administrar ADMTX es la acumulación de líquido extravascular, que incluyen ascitis, derrames pleurales o líquido intracraneal; La decisión de aplazar a una fecha posterior en tales situaciones depende del equilibrio de los riesgos y los beneficios del aplazamiento, se justifica un seguimiento aún más riguroso si se procede (70)

#### 2.3.4.6 Prevención y Tratamiento

Un aumento en el pH de la orina de 6,0 a 7,0 resulta en una solubilidad cinco a ocho veces mayor del MTX y sus metabolitos. Las recomendaciones existentes son: hidratación intravenosa (2,5 a 3,5 litros de líquido por m<sup>2</sup> por 24 horas, comenzando 12 horas antes de la infusión de MTX y continuando durante 24 a 48 horas) y alcalinización de la orina (40 a 50 mEq de bicarbonato de sodio por litro de líquido intravenoso) antes, durante y después de la administración de ADMTX (61).

El rescate de leucovorina generalmente comienza 24 a 42 horas después del inicio de la infusión de ADMTX y no debe demorarse más de 42 a 48 horas, incluso si la infusión de ADMTX no termina a la hora planificada. Retrasar el inicio del rescate de leucovorina más allá de las 48 horas, aumenta significativamente el riesgo de toxicidad grave por MTX (71). Se pueden administrar dosis estándar de leucovorina por vía oral, pero las dosis más altas utilizadas cuando la concentración de MTX es elevada deben administrarse por vía intravenosa porque la absorción de leucovorina y otros folatos del

tracto intestinal está mediada por portadores y es saturable en dosis superiores a 40 mg (7).

Algunos regímenes utilizan la siguiente ecuación para calcular la dosis de leucovorina (en mg) si la concentración plasmática de MTX es  $>5 \mu\text{M}$ : concentración plasmática de MTX ( $\mu\text{M}$ ) x peso corporal (kg). Si se administra glucarpidasa dentro de las 2 horas posteriores a la última dosis de leucovorina, escindiría tanto la leucovorina como el MTX. La leucovorina no debe administrarse hasta 2 horas después de una dosis de glucarpidasa porque puede interferir con el metabolismo de MTX mediado por la glucarpidasa (72).

#### 2.3.4.7 Tratamiento con carboxipeptidasas

La glucarpidasa es una enzima bacteriana recombinante que inactiva MTX y folatos hidrolizando el glutamato. La glucarpidasa reduce rápidamente la concentración de MTX al escindir el MTX en dos metabolitos no citotóxicos, el ácido 4-desoxi-4-amino-N10-metilpteroico (DAMPA) y el glutamato, que se eliminan principalmente por el hígado (a través de la bilis) y no por el riñón (73).

El tratamiento con glucarpidasa está indicado para pacientes con LRA inducida por ADMTX y eliminación retardada de MTX que conduce a concentraciones plasmáticas de MTX potencialmente tóxicas. La FDA ha aprobado una dosis de 50 unidades/kg para el tratamiento de concentraciones plasmáticas tóxicas de metotrexate ( $>1$  micromol por litro) en pacientes con aclaramiento retardado de MTX debido a insuficiencia renal. Una de las limitaciones de su uso indica que no debe usarse en pacientes que exhiben el aclaramiento esperado de MTX (concentraciones plasmáticas de metotrexate dentro de dos desviaciones estándar de la curva de excreción media de acuerdo con la dosis administrada) o aquellos con alteraciones normales o leves de la función renal. Esto por el riesgo potencial de exposición subterapéutica al MTX (74).

Si el paciente tiene una LRA previa secundaria a ADMTX o una TFG  $<75$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La administración de glucarpidasa debe ocurrir de manera óptima dentro

de las 48 a 60 horas desde el inicio de la infusión de ADMTX, porque es posible que la toxicidad potencialmente mortal no se pueda prevenir más allá de este punto de tiempo (7).

De acuerdo con el esquema de infusión de ADMTX existen valores para determinar la necesidad de glucarpidasa: **1 a 8 g/m<sup>2</sup> infundido durante 24 a 42 horas**. Para una infusión de 24 horas, una concentración plasmática de MTX >120 µM (54.5 µg/mL) al final de la infusión o un aumento de creatinina del 50% sobre el valor inicial justifica un seguimiento adicional a las 36 horas. Si la concentración de MTX a las 36 horas es superior a 30 µM (13.6 µg/mL), a las 42 horas es superior a 10 µM (4,54 µg/mL), o a las 48 horas es superior a 5 µM (2,27 µg/ml) y la creatinina sérica está elevada en relación con la medición basal (LRA inducida por ADMTX), puede estar indicada la glucarpidasa. Con una infusión de 36 a 42 horas, la administración de glucarpidasa puede estar indicada cuando la concentración de MTX de 48 horas es superior a 5 µM (7).

**8 a 12 g/m<sup>2</sup> MTX infundido durante 6 horas**. Una concentración plasmática de MTX >1500 µM (681 µg/ml) al final de la infusión justifica un seguimiento adicional a las 24 horas. Si la concentración de 24 horas es superior a 50 µM (22,7 µg/mL), la de 36 horas es superior a 30 µM (13,6 µg/mL), la de 42 horas es superior a 10 µM (4,54 µg/mL), o la de 48 horas es superior a 5 µM (2,27 µg/ml) y la creatinina sérica está elevada en relación con la medición basal, puede estar indicada la administración de glucarpidasa (7).

#### 2.3.4.8 Tratamiento con timidina

La timidina es un nucleósido endógeno que puede evitar eficazmente la toxicidad del MTX en pacientes con función renal normal. A diferencia de la leucovorina, esta no compite con MTX por el transporte dentro de la célula, se convierte directamente en timidina monofosfato por la enzima de rescate timidina quinasa, evitando así el bloqueo de la vía de novo por MTX (75). La reposición del monofosfato de desoxitimidina y, por tanto, de las reservas de trifosfato de timidina permite la restauración de la síntesis de ADN.

En los seres humanos, la vida media de la timidina es de aproximadamente 10 minutos, este fármaco en investigación debe administrarse como una infusión intravenosa continua para mantener concentraciones plasmáticas eficaces (76). En un estudio de 16 pacientes con falla renal inducida por MTX se utilizó timidina como agente de rescate en combinación con leucovorina, se observó toxicidad grave en solo 3 pacientes recibiendo el fármaco los días 5, 12 y 13 después del inicio de la infusión de ADMTX, sin embargo el uso de este fármaco como agente de investigación se encuentra suspendido y actualmente no está disponible para su uso en investigación (75).

Después, de la disfunción renal por intoxicación por metotrexate: definición clínica, clasificación, epidemiología, características clínicas, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento con Enfoque en la terapia de reemplazo renal: que es, como se hace, en que consiste, en quienes se recomienda, complicaciones, etc.

#### 2.3.4.9 Métodos de eliminación de MTX basado en diálisis

Revisando la eficacia de los métodos basados en diálisis para la eliminación de MTX en pacientes con disfunción renal inducida por ADMTX. Existen: hemodiálisis convencional, hemodiálisis de alto flujo, hemofiltración de carbón vegetal y diálisis peritoneal, esta última con disminución mínima de las concentraciones plasmáticas de MTX (77). En un estudio donde se utilizaron estos métodos hasta por 14 días, la más efectiva fue la hemodiálisis de alto flujo, con disminución de las concentraciones plasmáticas de MTX en un 75.7% (mediana), rango de 42%-94%, en el menor periodo de tiempo (mediana 4 horas, rango 4-12 horas). Solo 3 de 49 pacientes tuvieron una reducción >90% en las concentraciones de MTX usando un solo método en una sesión de hemodiálisis (78).

Una limitación en el uso de métodos basados en diálisis es el rebote de las concentraciones plasmáticas de MTX que puede ocurrir cuando se detiene la sesión de diálisis. Los aumentos en la concentración plasmática de MTX pos diálisis se encuentran en un rango del 10% al 221% del nivel de MTX posterior al procedimiento (79) y del 90% al 100% del nivel de MTX previo al procedimiento (80). Otras limitaciones de estos

métodos son los riesgos que conllevan estos procedimientos invasivos. Las complicaciones comunicadas incluyen paro cardíaco en un paciente después de la plasmaféresis (81), hemorragia en el sitio de salida del catéter (80), anemia (80), trombocitopenia (80) e hipopotasemia e hipofosfatemia grave (78).



### 3. Planteamiento del problema

---

Hasta el momento no existe un estudio en México que describa la incidencia y prevalencia, así como los posibles factores asociados a disfunción renal por intoxicación con metotrexate en pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de osteosarcoma y leucemia linfocítica aguda que requirieron terapia dialítica.

Existen una amplia gama de investigaciones sobre la toxicidad del metotrexate, sin embargo, en pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas, existen pocos estudios; la mayoría de estos en países desarrollados, en un país en vías de desarrollo como el nuestro son casi inexistentes.

Otro punto por considerar son los factores genéticos que ayudan a la eliminación del fármaco, los cuales deben ser diferentes de acuerdo con el lugar de origen de los individuos, por tanto, será importante conocer los datos epidemiológicos de los niños mexicanos.

#### 4. Pregunta de investigación

---

¿Cuál será la la incidencia y prevalencia, así como los posibles factores asociados a disfunción renal por intoxicación con metotrexate en pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de osteosarcoma y leucemia linfoide aguda que requirieron terapia dialítica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2020?

## 5. Justificación

---

El cáncer es la principal causa de mortalidad infantil, se encuentra en primer lugar en el grupo etario entre los 5 y 9 años y en segundo lugar entre los 10 y 14 años según cifras de INEGI 2020, gran parte de estas defunciones se debe a la complicaciones del tratamiento, una de las más frecuentes es la intoxicación por fármacos, de estas la más común es por metotrexate, con este estudio se busca describir los factores epidemiológicos que tienen en común los niños mexicanos que desarrollan esta complicación, para facilitar en los próximos años, encontrar estrategias de salud que permitan mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico.

## 6. Hipótesis

---

La frecuencia y características clínicas de los pacientes con disfunción renal secundaria a intoxicación por metotrexate será similar a lo reportado en otros países. La hemodiálisis en pacientes con intoxicación aguda por metotrexate evitará las complicaciones severas relacionadas (mucositis grado IV, aplasia o hipoplasia medular, sepsis y muerte).

## 7. Objetivos

---

### 7.1 Objetivo general

Describir la incidencia, prevalencia y factores asociados a disfunción renal por intoxicación con metotrexate en pacientes de 0 a 18 edad con diagnóstico de osteosarcoma y leucemia linfoide aguda que requirieron terapia de reemplazo renal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2020.

### 7.2 Objetivos específicos

1. Identificar la frecuencia de los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal por intoxicación con metotrexate en la población atendida en el Hospital Infantil de México en el periodo de 2015-2020.
2. Describir las características clínicas, demográficas, y el grado de disfunción renal al momento del diagnóstico.

## 8. Metodología

---

### 8.1 Descripción del estudio:

- Transversal
- Observacional
- Retrospectivo
- Descriptivo

### 8.2 Población de estudio:

Fueron incluidos niños de ambos sexos de entre 0 y 18 años de edad con diagnóstico de osteosarcoma y leucemia linfocítica aguda vistos en el HIMFG. El estudio se realizó en una etapa, retrospectiva (2015-2020).

#### 8.2.1 Cálculo de tamaño de la muestra.

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma y leucemia linfocítica aguda por medio de histopatología, en los que se integró el diagnóstico de intoxicación por metotrexato de acuerdo con las cifras de control esperadas para protocolo de infusión de quimioterapia, acompañado de elevación de creatinina y necesidad de terapia dialítica en el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2020.

#### 8.2.2 Método de recolección

Se realizó una revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma y leucemia linfocítica aguda que cursaron con intoxicación farmacológica en el periodo 2015-2020, de los cuales se seleccionaron los secundarios a intoxicación por metotrexato, con toxicidad renal y necesidad de terapia dialítica.

## 8.2.3 Criterios de selección

### 8.2.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de osteosarcoma y leucemia linfocítica aguda vistos en el servicio de oncología pediátrica en el HIMFG, en quien se haya integrado diagnóstico de intoxicación por metotrexate con necesidad de terapia dialítica en el periodo de 2015 - 2020.

### 8.2.3.2 Criterios de exclusión

- No haber obtenido la información clínica completa

## 8.3 Descripción de variables:

Tabla 2. Tipo y definición de las variables independientes

<b>Variables Independientes</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Unidad de Medida</b>
<b>Grupo de edad</b>	Politómica	Rango de edad en el que se encuentra el participante	Según su edad cronológica en meses por interrogatorio	- <5 años - 5-9 años - 10-14 años - 15-19 años
<b>Sexo</b>	Dicotómica	Características anatómicas y fisiológicas y cromosómicas que dividen a los humanos en macho y hembra	Características anatómicas-fisiológicas que dividen a los humanos en macho y hembra, por interrogatorio	-Femenino -Masculino
<b>Lugar de residencia</b>	Nominal	Estado y municipio en el que vive el sujeto.	Estado y municipio en el que vive el sujeto por interrogatorio	Estados y municipios de la República Mexicana

<b>Diagnóstico</b>	Nominal	Tipo de órgano o sistema afectado y tipo histológico de las células neoplásicas.	Tipo de morfología, inmunofenotipo y estirpe de las células que componen un tejido.	-Osteosarcoma -Leucemia linfoblástica aguda
<b>Estadio de la patología de base</b>	Nominal	Clasificación de la patología oncológica de acuerdo con la extensión y pronóstico	Clasificación del estadio de una patología oncológica de acuerdo con la extensión, presencia de metástasis y factores que puedan cambiar el pronóstico	-LLA de riesgo habitual -LLA de alto riesgo -Osteosarcoma convencional con metástasis -Osteosarcoma convencional sin metástasis -Osteosarcoma osteogénico condroblástico con metástasis -Osteosarcoma osteogénico condroblástico sin metástasis
<b>Ciclo del tratamiento</b>	Nominal	Fase del protocolo de tratamiento que se utiliza para la patología oncológica	Fase del tratamiento en que se encuentra el paciente de acuerdo con el protocolo de quimioterapia para el tipo de cáncer.	-Inducción -Consolidación - -Mantenimiento -Neoadyuvancia -Adyuvancia
<b>Lesión renal aguda</b>	Politómica	Grado de disfunción renal basado en la elevación de la creatinina	Grado de lesión renal de acuerdo a la clasificación de AKI, basado en la elevación de la creatinina	-I -II -III
<b>Dosis de metotrexate</b>	Politómica	Dosis empleada en el tratamiento con metotrexate	Concentración en gramos por metro cuadrado de superficie corporal de metotrexate infundida previo al episodio de intoxicación	-5 gr/m <sup>2</sup> -8 gr/m <sup>2</sup> -10 gr/m <sup>2</sup> -12 gr/m <sup>2</sup>
<b>Niveles plasmáticos de metotrexate</b>	Politómica	Concentración plasmática de metotrexate de acuerdo con las horas después de la infusión	Concentraciones plasmáticas de metotrexate de acuerdo con las horas, posterior al inicio de la infusión, tomado por cromatografía	- Hora 24 - Hora 48 - Hora 72 - Hora 120



#### 8.4 Procedimiento

Se revisaron expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, después de seleccionar el periodo correspondiente y el diagnóstico de intoxicación por metotrexate, de cada expediente se tomo información clínica referente al evento de intoxicación, así como resultados de laboratorio tomados en ese momento, se formo una base de datos de la cual se analizaron los datos que se analizarán a continuación.

#### 8.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la población para obtener las medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas (Media y Desviación estándar en caso de distribución normal o Mediana y rango mínimo-máximo en caso de distribución no paramétrica) y para variables cualitativas se utilizaron números absolutos y porcentajes.

Para variables cualitativas se utilizó la prueba de  $X^2$  de Pearson o Exacta de Fisher. Se determinó una diferencia estadísticamente significativa si el valor de  $p \leq 0.05$ .

#### 8.6 Consideraciones éticas

En este estudio no se encontró conflicto ético, ya que teniendo en cuenta la Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012. Artículo 17, se considera sin riesgo, al ser de tipo retrospectivo.

## 9. Resultados

Se incluyó a un total de 12 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Las características sociodemográficas se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con intoxicación por metotrexate que requirieron terapia dialítica

<b>Sexo:</b>	<b>n, (%)</b>
<i>Mujer</i>	6, (50)
<i>Hombre</i>	6, (50)
<b>Edad:</b>	Media: 12.2 años (Desviación estándar: 3.0)
<b>Lugar de Origen:</b>	n (%)
- <i>Estado de México</i>	7, (58.3)
- <i>Ciudad de México</i>	3, (25)
- <i>Guerrero</i>	2, (16.7)

Respecto a las características clínicas, 10 (83.3%) de los pacientes tenían diagnóstico de osteosarcoma y 2 (16.7%) tenían diagnóstico de LLA. En la tabla 2 se describen las características clínicas más importantes de su enfermedad de base.

Tabla 2. Características clínicas de la patología oncológica de los pacientes con intoxicación por metotrexate.

	<b>Osteosarcoma</b>	<b>LLA</b>
	<b>n, (%)</b>	<b>n, (%)</b>
<i>Tiempo de evolución</i>	Neoadyuvancia: 8, (80)	Día 1 de consolidación:
	Semana 4: 3, (30)	1, (50)
	Semana 9: 2, (20)	Día 8 de consolidación:
	Semana 5: 1, (10)	1, (50)
	Semana 10: 1, (10)	
	Otros: 1, (10)	
	Adyuvancia: 2, (20)	
<i>Gravedad/clasificación clínica</i>	Convencional osteoblástico sin metástasis: 6, (60)	Alto riesgo: 2, (100) Riesgo habitual: 0, (0)

<i>Tratamiento</i>	Convencional osteoblástico con metástasis: 3, (30)	
	Convencional condroblástico con metástasis: 1, (10)	
	Dexametasona: 1, (10)	Furosemide: 1, (50)
	Ibuprofeno: 1, (10)	

La incidencia (número de casos nuevos al año) de la disfunción renal por intoxicación con metotrexate en los pacientes con osteosarcoma en el 2015 fue de 0, en el 2016 hubo 1 caso, en el 2017 se reportaron 4 casos, en el 2018 también hubo 4 casos, en el 2019 fue de 0 y en el 2020 con 1 caso reportado y en los pacientes con LLA solo se reporto 1 caso en el 2015 y otro en el 2020. La prevalencia (número de casos de pacientes con osteosarcoma o LLA con intoxicación por metotrexate/número total de pacientes con osteosarcoma o con LLA que recibieron tratamiento con metotrexate) fue de 5.7 para osteosarcoma y de 0.003 para LLA. Las características clínicas de esta población se encuentran en la tabla 3

Tabla 3. Características clínicas de la intoxicación renal por metotrexate, de los pacientes que requirieron terapia dialítica.

	<b>Osteosarcoma</b>	<b>LLA</b>
	n, (%)	n, (%)
<i>Dosis de intoxicación por metotrexate</i>		
5 gr/m <sup>2</sup>		2 (100)
8 gr/m <sup>2</sup>	1 (10)	
10 gr/m <sup>2</sup>	1 (10)	
12 gr/m <sup>2</sup>	8 (80)	
<i>Grado de lesión renal</i>		
0	1, (10)	

	1		1, (50)
	2	2, (20)	2, (50)
	3	7, (70)	
<i>Tratamiento:</i>			
<i>Número de sesiones de hemodiálisis</i>			
	1	2, (20)	1, (50)
	2	3, (30)	1, (50):
	3	1, (10)	
	5	4, (40)	

La frecuencia de los pacientes con diagnóstico de intoxicación por metotrexate que requirieron terapia dialítica de 2015 a 2020 fue de 12 casos de un total de 739 pacientes, de los cuales con osteosarcoma fueron 10 casos de un total de 173 pacientes y con LLA fueron 2 casos de un total de 566 pacientes.

Los cambios en los laboratorios de los pacientes se muestran en la tabla 4, se observó lesión renal aguda AKIN 3 en promedio con aumento de la creatinina 3.3 veces el valor basal, también hubo elevación del BUN y el ácido úrico. En las pruebas de función hepática la bilirrubina aumento principalmente a expensas de la directa la cual se elevó 7.2 veces, en lo que refiere a las transaminasas, la alaninoaminotransferasa fue que se elevó 20.18 veces su valor inicial y la aspartatoaminotransferasa elevó 20.58 veces su valor basal. En la parte hematológica solo hubo una disminución de las plaquetas de manera significativa durante la intoxicación del 26.5% y después de la intoxicación llegando hasta un 66.5%.

Tabla 4. Cambios en los laboratorios de los pacientes con intoxicación por metotrexate que requirieron terapia dialítica.

<b>Valores de laboratorio</b>	<b>Antes de la intoxicación</b>	<b>Después de la intoxicación</b>	<b>Después del tratamiento</b>
	Media, (DE)	Media, (DE)	Media, (DE)
<i>Acido úrico</i>	4.31 mg/dl, (1.47)	7.5 mg/dl, (2.34)	3.8 mg/dl, (1.38)
<i>BUN</i>	10.8 mg/dl, (3.16)	16.5 mg/dl, (7.01)	10 mg/dl, (5.54)
<i>Creatinina</i>	0.57 mg/dl, (0.1)	1.86 mg/dl, (0.75)	1.11 mg/dl, (0.55)
<i>Bilirrubina directa</i>	0.1 mg/dl, (0.06)	0.72 mg/dl, (0.56)	0.27 mg/dl, (0.2)
<i>Bilirrubina indirecta</i>	0.21 mg/dl, (0.07)	1.13 mg/dl, (0.82)	0.38 mg/dl, (0.13)
<i>ALT</i>	75.8 U/l, (78.4)	1530 U/l, (1435)	203 U/l, (100.4)
<i>AST</i>	41.1 U/l, (30.5)	846 U/l, (817)	54 U/l, (47)
<i>Hemoglobina</i>	11.1 g/dl, (1.71)	10.5 g/dl, (1.84)	10.3 g/dl, (2)
<i>Plaquetas</i>	463 000 cel/ $\mu$ l, (238 000)	340 000 cel/ $\mu$ l, (212 740)	155 000 cel/ $\mu$ l, (64 270)
<i>Leucocitos</i>	7 050 cel/ $\mu$ l, (5 460)	7 367 cel/ $\mu$ l, (3 610)	5 750 cel/ $\mu$ l, (3 190)
<i>Neutrófilos totales</i>	3 963 cel/ $\mu$ l, (5 000)	5 952 cel/ $\mu$ l, (3 760)	3 583 cel/ $\mu$ l, (2 630)

Los niveles de metotrexate tomados en la hora 24, 48 y 72 horas estuvieron por encima del valor establecido para intoxicación en el 100% de los pacientes como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Niveles de metotrexate tomados en la hora 24, 48, 72 y 120 después del inicio de la infusión.

	<b>24 horas</b>	<b>48 horas</b>	<b>72 horas</b>	<b>120 horas</b>
	Media, (DE)	Media, (DE)	Media, (DE)	Media, (DE)
<i>Niveles de MTX</i>	173.7 $\mu$ M (73.2)	69.47 $\mu$ M (64.7)	15.08 $\mu$ M (19.6)	3.32 $\mu$ M (3.9)
<i>LLA</i>	93.53 $\mu$ M (64)	8.9 $\mu$ M (4.5)	2.85 $\mu$ M (2.1)	0.9 $\mu$ M (0.2)
<i>Osteosarcoma</i>	205.8 $\mu$ M (50.1)	75.85 $\mu$ M (64.5)	18.58 $\mu$ M (21.1)	3.92 $\mu$ M (4.2)

En la siguiente gráfica se muestra representado los niveles de MTX en los pacientes con osteosarcoma y LLA en diferentes horas después del inicio de la infusión de MTX en promedio la hora de inicio de hemodiálisis fue a las 70.5 horas y el número de sesiones

en promedio fue de 2.8 veces. El tipo de hemodiálisis que se realizó fue hemodiálisis convencional, filtros Hemoflow compatibles con la superficie corporal. El flujo sanguíneo y flujo dializante con adecuación para el peso, edad y tiempo de la sesión.

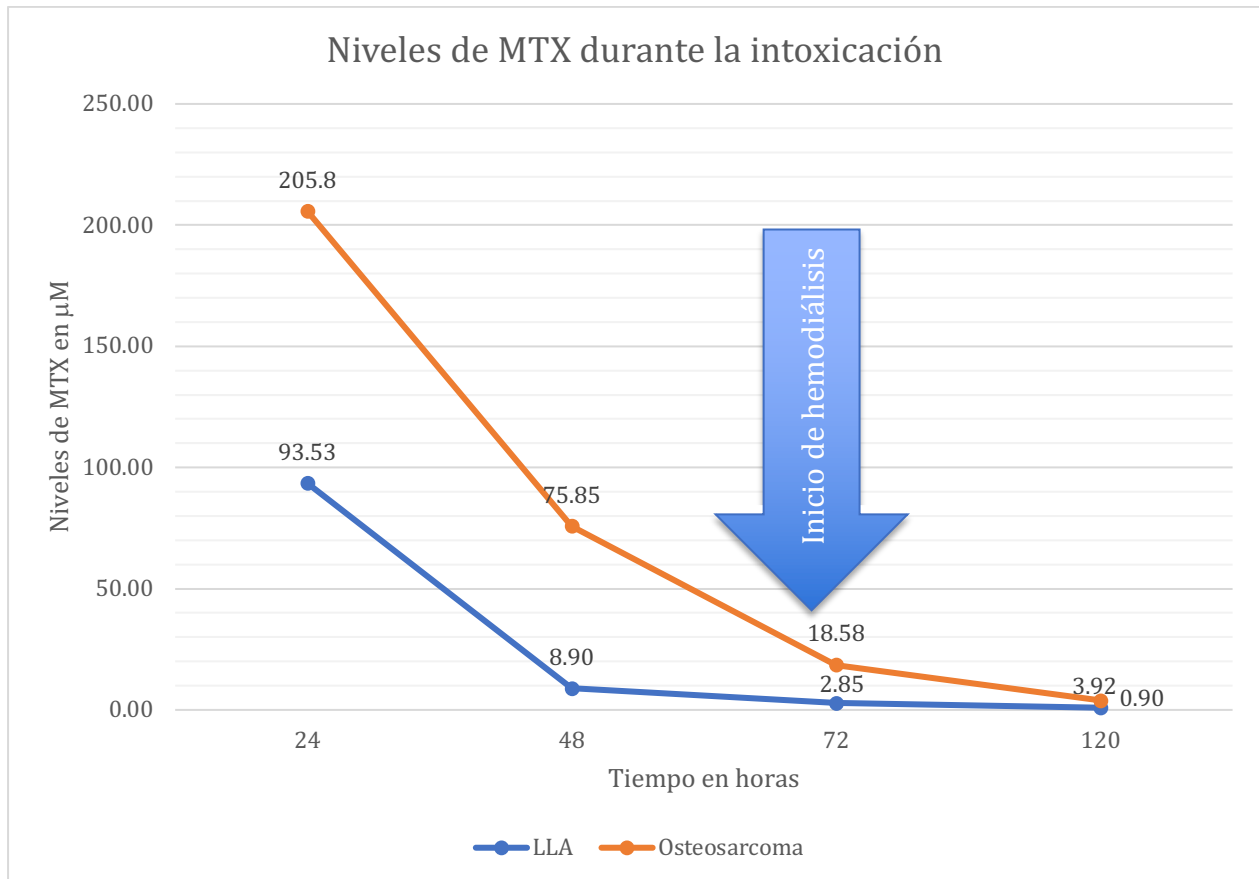


Fig. 1 Niveles plasmáticos de MTX a la hora 24, 48, 72 y 120 posterior al inicio de la infusión.

## 10. Discusión con limitaciones del estudio

---

Las limitaciones que se encontraron fueron las siguientes: no encontrar la información clínica completa en el expediente, no encontrar el expediente por el personal de archivo clínico, que no se tomarán los exámenes de laboratorio en el horario que se necesitaba. Otra limitante es que el presente estudio se centro en los pacientes que requirieron terapia dialítica, y desconocemos las cifras del numero total de intoxicados, solo se conoce el total de pacientes que se expusieron al medicamento, esta característica no permitió conocer el porcentaje de intoxicación en los pacientes del hospital.

También se debe considerar que no existe un estudio equiparable donde se incluyan pacientes con características socio económicas y étnicas similares a las de nuestro país, por lo tanto, no tenemos un estudio de control con el cual comparar los resultados de este estudio.

En un meta-análisis que evaluó 20 estudios centrado en la dosis de metotrexate y las toxicidades relacionadas, en él se incluían pacientes con LLA, osteosarcoma, leucemia mieloide aguda y linfoma no Hodgkin, en los que se utilizaron dosis de 2.5 gr/m<sup>2</sup>, 5 gr/m<sup>2</sup> y 12 gr/m<sup>2</sup>, de acuerdo a sus protocolos de tratamiento, los resultados arrojaron los siguientes datos: la toxicidad hepática y la mucositis de reportaron en 10 estudios, y la toxicidad renal en 9 estudios, estos fueron los tipos más frecuentes de toxicidad, sin embargo, la de mayor prevalencia fue la toxicidad GI (p= 0.51, 95% IC (0.10, 0.91)), comparada con las demás, seguida de la toxicidad hematológica (p= 0.41, 95% IC (0.25, 0.56)) y la mucositis (p= 0.41, 95% IC (0.17, 0.65)), la toxicidad renal resulto ser la de menor prevalencia (p= 0.32, 95% IC (0.12, 0.52)). En este mismo estudio también se describió que la toxicidad hepática, renal, mucositis y neurotoxicidad fueron mucho más frecuente en pacientes con osteosarcoma, a su vez la toxicidad hematológica fue más frecuente en pacientes con LLA que en el resto de las enfermedades neoplásicas y por último la dosis de 12 gr/m<sup>2</sup> fue a la que se relacionaron mayor numero de complicaciones por toxicidad (25). Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro estudio.

Existe un estudio realizado en la India, donde se incluyeron pacientes con LLA en quienes se administró ADMTX (5 gr/m<sup>2</sup>), en este estudio no se reportaron casos de nefrotoxicidad (19).

En 1975 una serie de 41 pacientes adolescentes con diagnóstico de osteosarcoma en quienes se administraron 542 infusiones de ADMTX, se reporta una incidencia de 1.1% para nefrotoxicidad por tratamiento y de 14.6% por paciente con un desenlace en fallecimiento en dos de seis casos (82). Comparado con nuestro estudio en el cual se tuvo una incidencia de 5.7% por paciente, menos de la mitad de lo obtenido en este estudio, sin embargo, es importante resaltar que se han implementado, con el paso de los años, medidas más estrictas para evitar la nefrotoxicidad, actualmente las tasas de nefrotoxicidad en países desarrollados son más bajas.

En un estudio que se realizó en 264 niños suizos con LLA, se observó la relación entre el tiempo de eliminación del metotrexate, la función renal y los niveles de metotrexate, estos pacientes se trataron con el protocolo NOPHO-92 y recibieron dosis de MTX 5 o 8 gr/m<sup>2</sup>, infundido en 24 horas. En estos el aumento de la creatinina se correlacionó con el retraso en la eliminación de MTX, mientras que no se encontraron indicios de daño tubular o de la pared glomerular. Se administraron 1164 ciclos de los cuáles, 44 tenían retrasada la eliminación de MTX (>120 horas). El MTX sérico (>150 µM) tuvo una sensibilidad de 0.27 y una especificidad de 0.94 para predecir la eliminación retardada de MTX y, un aumento en la creatinina sérica del 50% durante el primer día de tratamiento tuvo una sensibilidad de 0.32 y especificidad de 0.99. En ciclos con tiempo de eliminación de MTX normal (<72 horas), el 99% tuvieron un aumento en la creatinina menor al 50%. En nuestro estudio a excepción de un paciente en el que no está claro la indicación de la terapia dialítica, el resto de los pacientes tuvieron un aumento en la creatinina >50%, retraso en la eliminación de metotrexate >72 horas (63). En los pacientes en los que se tomó controles séricos de MTX a las 24 horas en 5 de 7 pacientes presentaron un valor >150 µM.



Existe un estudio en el que se revisaron bases de datos de ensayos clínicos de osteosarcoma, se observó que aproximadamente el 1.8% de los pacientes con osteosarcoma que recibieron HDMTX desarrollaron nefrotoxicidad grado 2. La tasa de mortalidad fue del 4.4%. Los métodos de eliminación de MTX basados en diálisis se utilizaron en una frecuencia considerable, pero tuvieron eficacia limitada en la eliminación del fármaco comparada con reducciones rápidas del 98% logradas con CPDG2. Esta última no pareció aumentar el tiempo de recuperación de la función renal comparación con los métodos basados en diálisis (57). Es importante considerar que estos pacientes fueron tratados según protocolos clínicos con cuidados de apoyo óptimos. Este es un porcentaje menor al obtenido en nuestro estudio, en cuanto a la mortalidad en nuestro estudio fue de 0.

## 11. conclusiones

---

En este trabajo se lograron comprobar algunos de los efectos de las ADMTX sobre el riñón, se puede inferir que existe un mayor número de complicaciones cuando se expone a los pacientes a dosis mayores, una vez que sucede el retraso en la eliminación de metotrexate se convierte en un círculo vicioso entre el daño renal y el mayor tiempo de exposición al fármaco que condicionan toxicidad en otros órganos. Las terapias que se encuentran al alcance de la mayoría de las instituciones es la alcalinización de la orina, la hiperhidratación y los rescates con ácido folínico, el uso de terapia dialítica se encuentra al alcance de un número limitado de instituciones y su efectividad en cuanto a la eliminación del MTX sigue siendo controversial de acuerdo a los estudios revisados, en nuestros pacientes se observa una estabilización de la creatinina y de las pruebas de función hepática posterior a las sesiones de hemodiálisis convencional, por lo que se puede inferir que esta estrategia de tratamiento reduce las complicaciones graves de la intoxicación por metotrexate, sin embargo, no tenemos al alcance el uso de terapia con glucarpidasa, por lo cual se dificulta hacer un estudio comparativo.

La terapia a base de diálisis es segura y efectiva, es una estrategia de tratamiento en todos aquellos centros en los que no se cuenta con el fármaco específico para el tratamiento de la lesión renal aguda y niveles elevados por metotrexate, es necesario contar con la infraestructura y un equipo multidisciplinario para alcanzar los mejores resultados en los pacientes. Es importante continuar realizando estudios para tener mejor evidencia sobre su uso y efectividad.

## 12. Cronograma de actividades

---

Actividad	may-20	jun-20	jul-20	ago-20	sep-20	oct-20	nov-20	dic-20	ene-21	feb-21	mar-21	abr-21	jun-21	ago-21	sep-21
Búsqueda de información	x	x	x												
Elaboración de protocolo				x	x	x									
Recolección de datos							x	x	x	x	x	x			
Análisis de datos														x	
Redacción final														x	
Publicación															x

### 13. Bibliografía

---

1. Te H, Schiano T, Kuan S, Hanauer S, Conjeevaram H, Baker A. ORIGINAL CONTRIBUTIONS-LARGE AND SMALL INTESTINE, INFLAMMATORY BOWEL DISEASE-Hepatic Effects of Long-term Methotrexate Use in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(11):3150-6.
2. Hilal-Dandan R, Goodman BL, de Farmacología GM. *Terapéutica*. Nueva York, NY: Mcgraw-Hill Education/Medical; 2015.
3. GLOBOCAN. *Cancer Today 2020* [IARC ( <http://gco.iarc.fr/today> )]
4. Programa para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia [en línea]. México: Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia 2010 [Available from: [http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/interm\\_cancer.html](http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/interm_cancer.html)].
5. Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. 2015.
6. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
7. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018;23(1):52-61.
8. Crom WR, Glynn-Barnhart AM, Rodman JH, Teresi ME, Kavanagh RE, Christensen ML, et al. Pharmacokinetics of anticancer drugs in children. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12(3):168-213.
9. Taketomo C. *Manual de prescripción pediátrica*. 14a edición,[Pediatric prescription manual. Editorial Lexi Comp. México; 2010.
10. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, Dodge R, Look AT, Bowman WP, et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect. *N Engl J Med*. 1986;314(8):471-7.
11. Wang YM, Fujimoto T. Clinical pharmacokinetics of methotrexate in children. *Clin Pharmacokinet*. 1984;9(4):335-48.
12. Goicoechea García C. *Farmacología del metotrexato*. *Reumatol clín(Barc)*. 2016:3-7.
13. Ahmadzadeh A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Hadeiy SK, Parhizgar P. Acute versus chronic methotrexate poisoning; a cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;20(1):39.
14. Chan BS, Dawson AH, Buckley NA. What can clinicians learn from therapeutic studies about the treatment of acute oral methotrexate poisoning? *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(2):88-96.
15. Von Hoff DD, Penta JS, Helman LJ, Slavik M. Incidence of drug-related deaths secondary to high-dose methotrexate and citrovorum factor administration. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(4):745-8.
16. Chan H, Evans WE, Pratt CB. Recovery from toxicity associated with high-dose methotrexate: prognostic factors. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(5):797-804.
17. Kishi S, Cheng C, French D, Pei D, Das S, Cook EH, et al. Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity. *Blood*. 2007;109(10):4151-7.
18. Sterba J, Valík D, Bajciová V, Kadlecová V, Gregorová V, Mendelová D. High-dose methotrexate and/or leucovorin rescue for the treatment of children with lymphoblastic malignancies: do we really know why, when and how? *Neoplasma*. 2005;52(6):456-63.
19. Kapoor G, Sinha R, Abedin S. Experience with high dose methotrexate therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care cancer centre of a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):448-53.
20. Rask C, Albertioni F, Bentzen SM, Schroeder H, Peterson C. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia--a logistic regression analysis. *Acta Oncol*. 1998;37(3):277-84.

21. Kinoshita A, Kurosawa Y, Kondoh K, Suzuki T, Manabe A, Inukai T, et al. Effects of sodium in hydration solution on plasma methotrexate concentrations following high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;51(3):256-60.
22. Raje NS, Vaidya SJ, Kapoor G, Pai SK, Nair CN, Kurkure PA, et al. Low incidence of CNS relapse with cranial radiotherapy and intrathecal methotrexate in acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr.* 1996;33(7):556-60.
23. Arya LS. Acute lymphoblastic leukemia: current treatment concepts. *Indian Pediatr.* 2000;37(4):397-406.
24. Kapoor G, Sinha R, Naithani R, Chandgothia M. Thiopurine S-methyltransferase gene polymorphism and 6-mercaptopurine dose intensity in Indian children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2010;34(8):1023-6.
25. GHARIBI S, ALIZADEH A, MALEHI AS, RAHIM F. METHOTREXATE-INDUCED TOXICITIES IN CHILDREN WITH MALIGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.
26. Natarajan K, Abraham P, Kota R. Activation of the mitochondrial apoptotic pathway contributes to methotrexate-induced small intestinal injury in rats. *Cell Biochem Funct.* 2017;35(7):378-91.
27. Kataria P, Kendre P, Patel A, Tahiliani N, Ikhar S. Methotrexate-Induced Toxic Epidermal Necrolysis: A Rare Case Report and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(10):740-2.
28. Scheinfeld N. Three cases of toxic skin eruptions associated with methotrexate and a compilation of methotrexate-induced skin eruptions. *Dermatol Online J.* 2006;12(7):15.
29. Georgiou KR, Nadhanan RR, Fan CM, Xian CJ. Methotrexate-induced bone marrow adiposity is mitigated by folinic acid supplementation through the regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signalling. *J Cell Physiol.* 2015;230(3):648-56.
30. Yousef AM, Farhad R, Alshamaseen D, Alsheikh A, Zawiah M, Kadi T. Folate pathway genetic polymorphisms modulate methotrexate-induced toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(4):755-62.
31. Isoardi KZ, Harris K, Carmichael KE, Dimeski G, Chan BSH, Page CB. Acute bone marrow suppression and gastrointestinal toxicity following acute oral methotrexate overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(12):1204-6.
32. Luu B, Rodway GW. Does low-dose methotrexate deserve more respect from clinicians? *JAAPA.* 2017;30(5):12-5.
33. Qiu Q, Huang J, Lin Y, Shu X, Fan H, Tu Z, et al. Polymorphisms and pharmacogenomics for the toxicity of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(11):e6337.
34. Kotur N, Lazic J, Ristivojevic B, Stankovic B, Gasic V, Dokmanovic L, et al. Pharmacogenomic Markers of Methotrexate Response in the Consolidation Phase of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Genes (Basel).* 2020;11(4).
35. Esmaili MA, Kazemi A, Faranoush M, Mellstedt H, Zaker F, Safa M, et al. Polymorphisms within methotrexate pathway genes: Relationship between plasma methotrexate levels, toxicity experienced and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23(6):800-9.
36. Igualada Quintanilla J, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F. Metotretaxato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Revista Clínica de Medicina de Familia.* 2016;9:159-66.
37. Chu E, Grem JL, Johnston PG, Allegra CJ. New concepts for the development and use of antifolates. *Stem Cells.* 1996;14(1):41-6.
38. Salkade PR, Lim TA. Methotrexate-induced acute toxic leukoencephalopathy. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(2):292-6.
39. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 2017;34(2):90-101.
40. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int.* 2018;60(1):4-12.

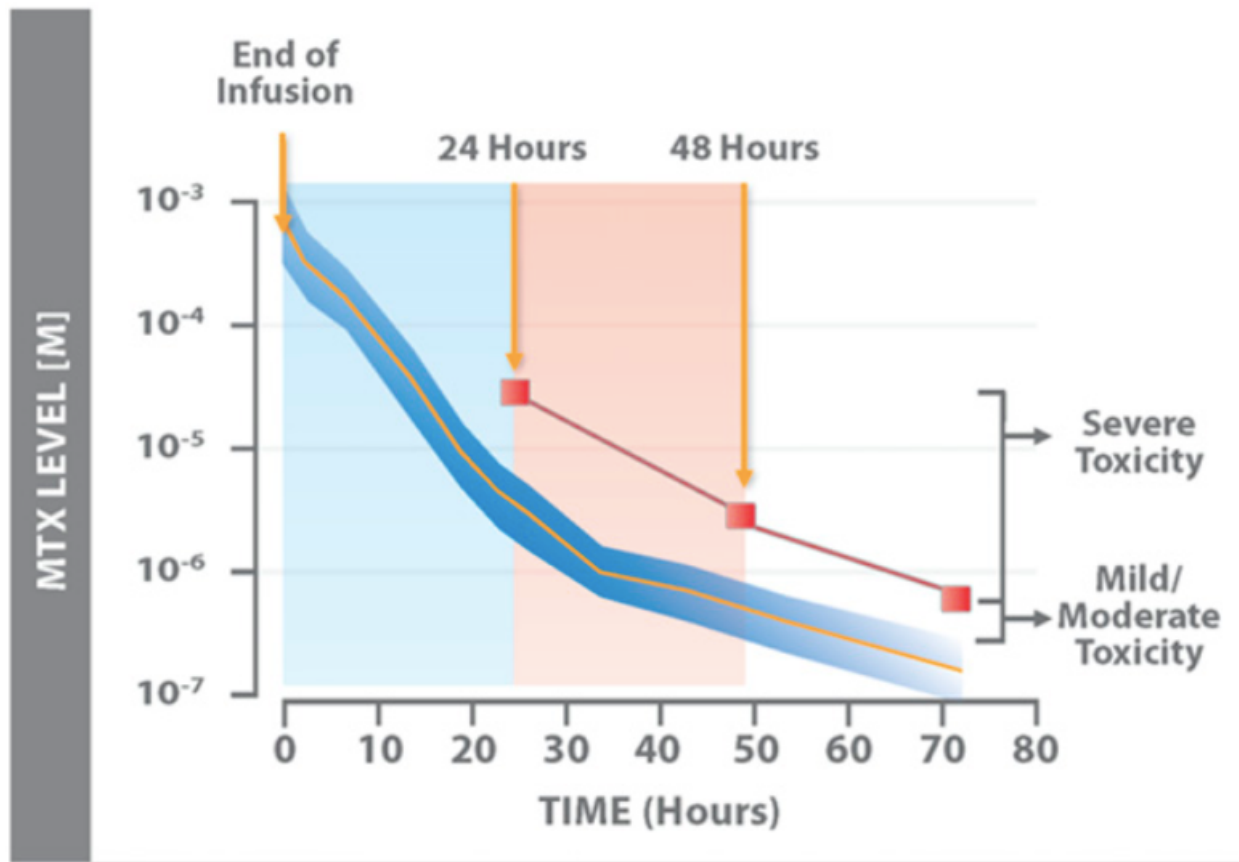
41. Bright RD. Methotrexate in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 1999;64(5):332-4.
42. Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA, Reaman GH, Poplack DG. Remission induction of meningeal leukemia with high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol*. 1985;3(4):485-9.
43. Wilmanns W, Sauer H, Schalhorn A. Biochemical Control of High-Dose Methotrexate/Leucovorin Rescue Therapy. In: Mathé G, Muggia FM, editors. *Cancer Chemo- and Immunopharmacology: 1 Chemopharmacology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1980. p. 42-9.
44. Yap HY, Blumenschein GR, Yap BS, Hortobagyi GN, Tashima CK, Wang AY, et al. High-dose methotrexate for advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep*. 1979;63(5):757-61.
45. Frei E, Blum RH, Pitman SW, Kirkwood JM, Henderson IC, Skarin AT, et al. High dose methotrexate with leucovorin rescue. Rationale and spectrum of antitumor activity. *Am J Med*. 1980;68(3):370-6.
46. Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*. 1977;297(12):630-4.
47. Fukuhara K, Ikawa K, Morikawa N, Kumagai K. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in Japanese adult patients with malignancies: a concurrent analysis of the serum and urine concentration data. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(6):677-84.
48. Mir O, Ropert S, Babinet A, Alexandre J, Larousserie F, Durand JP, et al. Hyper-alkalinization without hyper-hydration for the prevention of high-dose methotrexate acute nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(6):1059-63.
49. Mikkelsen TS, Thorn CF, Yang JJ, Ulrich CM, French D, Zaza G, et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(10):679-86.
50. Ackland SP, Schilsky RL. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol*. 1987;5(12):2017-31.
51. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949-59.
52. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, Goorin AM, Goraka C, Link M, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol*. 1983;1(3):208-16.
53. Ramsey LB, Panetta JC, Smith C, Yang W, Fan Y, Winick NJ, et al. Genome-wide study of methotrexate clearance replicates *SLCO1B1*. *Blood*. 2013;121(6):898-904.
54. Wall AM, Gajjar A, Link A, Mahmoud H, Pui CH, Relling MV. Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000;14(2):221-5.
55. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol*. 2010;30(6):570-81.
56. May J, Carson KR, Butler S, Liu W, Bartlett NL, Wagner-Johnston ND. High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1345-9.
57. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2004;100(10):2222-32.
58. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(2):147-58.
59. Christensen AM, Pauley JL, Molinelli AR, Panetta JC, Ward DA, Stewart CF, et al. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer*. 2012;118(17):4321-30.
60. Garneau AP, Riopel J, Isenring P. Acute Methotrexate-Induced Crystal Nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2691-3.
61. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703.

62. Lawrenz-Wolf B, Wolfrom C, Frickel C, Fengler R, Wehinger H, Henze G. [Severe renal impairment of methotrexate elimination after high dose therapy]. *Klin Padiatr.* 1994;206(4):319-26.
63. Skärby T, Jönsson P, Hjorth L, Behrentz M, Björk O, Forestier E, et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;51(4):311-20.
64. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol.* 1994;12(8):1667-72.
65. Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(3):223-35.
66. Cassano WF. Serious methotrexate toxicity caused by interaction with ibuprofen. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1989;11(4):481-2.
67. Garnick M. Acute renal failure associated with cancer treatment. *Acute renal failure.* 1983;527-54.
68. Xu WQ, Zhang LY, Chen XY, Pan BH, Mao JQ, Song H, et al. Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(1):79-86.
69. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev.* 1995;21(1):33-64.
70. Wright KD, Panetta JC, Onar-Thomas A, Reddick WE, Patay Z, Qaddoumi I, et al. Delayed methotrexate excretion in infants and young children with primary central nervous system tumors and postoperative fluid collections. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(1):27-35.
71. Bertino J, editor 'Rescue' techniques in cancer chemotherapy: Use of leucovorin and other rescue agents after methotrexate treatment. *Seminars in oncology;* 1977: WB Saunders Ltd.
72. Scott JR, Zhou Y, Cheng C, Ward DA, Swanson HD, Molinelli AR, et al. Comparable efficacy with varying dosages of glucarpidase in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(9):1518-22.
73. Schwartz S, Borner K, Müller K, Martus P, Fischer L, Korfel A, et al. Glucarpidase (carboxypeptidase g2) intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Oncologist.* 2007;12(11):1299-308.
74. International BTG. Inc. Voraxaze (glucarpidase) package insert. 2012. Brentwood, TN: BTG International, Inc.
75. Grem JL, King SA, Sorensen JM, Christian MC. Clinical use of thymidine as a rescue agent from methotrexate toxicity. *Invest New Drugs.* 1991;9(3):281-90.
76. Ensminger WD, Frei E. The prevention of methotrexate toxicity by thymidine infusions in humans. *Cancer Res.* 1977;37(6):1857-63.
77. Ahmad S, Shen FH, Bleyer WA. Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. *Arch Intern Med.* 1978;138(7):1146-7.
78. Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, Hansch E, Arbus GS, Quigley R. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(10):825-9.
79. Gibson TP, Reich SD, Krumlovsky FA, Ivanovich P, Gonczy C. Hemoperfusion for methotrexate removal. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23(3):351-5.
80. Relling MV, Stapleton FB, Ochs J, Jones DP, Meyer W, Wainer IW, et al. Removal of methotrexate, leucovorin, and their metabolites by combined hemodialysis and hemoperfusion. *Cancer.* 1988;62(5):884-8.
81. Bouffet E, Frappaz D, Laville M, Finaz J, Pinkerton CR, Philip T, et al. Charcoal haemoperfusion and methotrexate toxicity. *Lancet.* 1986;1(8496):1497.

82. Jaffe N, Traggis D, Cassady JR, Filler RM, Watts H, Frei E. The role of high-dose methotrexate with citrovorum factor "rescue" in the treatment of osteogenic sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977;2(3-4):261-6.



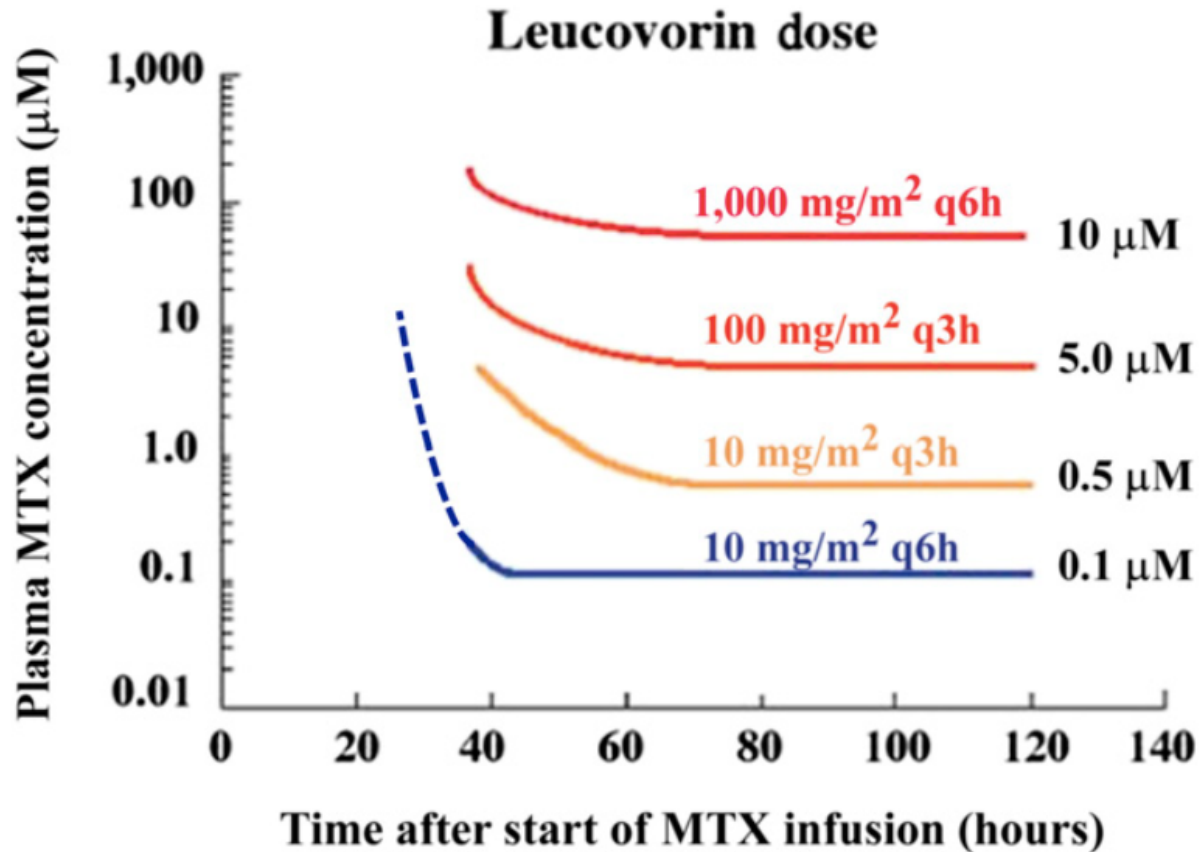
Figura 1.



Nomograma para los niveles séricos esperados de MTX en función del tiempo desde el final de una perfusión de 6 horas de metotrexate a una dosis de  $7,5 \text{ g} / \text{m}^2$ . El área azul oscuro representa 62 DE de la media (línea naranja). Los valores por encima de la línea roja indican toxicidad inminente o grave.

Abreviatura: MTX, metotrexate. DE, desviación estándar.

Figura 2.



Rescate de leucovorina guiado farmacocinéticamente basado en los niveles plasmáticos de MTX después de dosis altas de MTX. La dosificación de leucovorina debe aumentarse drásticamente cuando los niveles plasmáticos de MTX se elevan por encima de 5 µM a las 42 horas después del inicio de la infusión de MTX porque la leucovorina debe competir con el MTX para ingresar a las células a través del portador de folato reducido y el objetivo del rescate de leucovorina es lograr un alto concentración intracelular de leucovorina. En color están las dosis recomendadas de leucovorina basadas en la concentración plasmática de MTX en cada momento después del inicio de la infusión de MTX. Por ejemplo, si en la hora 60 la concentración de MTX es 100 µM, cae por encima de la línea roja y la dosis recomendada de leucovorina sería de 1.000 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas. Si a las 100 horas la concentración de metotrexate disminuye a 3 µM (por encima de la línea amarilla, por debajo de la línea naranja), entonces la dosis recomendada de leucovorina disminuiría a 10 mg/m<sup>2</sup> cada 3 horas.

Abreviatura: MTX, metotrexate.