

11237 / ejm.

103



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Secretaría de Salud
Instituto Nacional de Pediatría

**"EVALUACION DEL RESCATE CON ACIDO FOLINICO A DOSIS
ESTANDAR EN PACIENTES TRATADOS CON DOSIS
INTERMEDIAS DE METOTREXATE"**

TRABAJO DE INVESTIGACION

Q u e p r e s e n t a n :

DR. ISIDORO TEJOCOTE ROMERO

Para obtener el diploma de especialista en
PEDIATRIA MEDICA



México, D. F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

0271004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

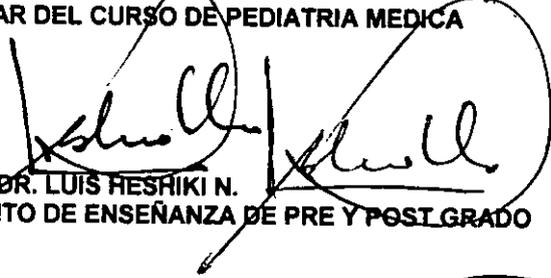
HOJA DE APROBACION



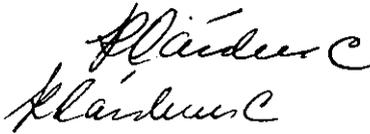
DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA



DR. SILVESTRE FRENK F.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA



DR. LUIS HESHIKI N.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POST GRADO



DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS
TUTOR DE LA TESIS



EVALUACION DEL RESCATE CON ACIDO FOLINICO A DOSIS ESTANDAR EN PACIENTES TRATADOS CON DOSIS INTERMEDIAS DE METOTREXATE.

Dr. Isidoro Tejocote Romero, Dra. Norma Araceli López Facundo, Dra Rocio Cárdenas Cardos, Dr. Roberto Rivera Luna, Dr. Alberto Olaya Vargas, Quim. Clemente Meza Coria , Biol. Irma Navarro Alegria. Departamento de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN:

DISEÑO: Es un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

SITIO Y FECHA DE REALIZACION: Departamento de Oncología, del Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México, Noviembre de 1997 a Enero de 1998.

OBJETIVO: Determinar si la administración de leucovorin a 10mgm² dosis por 9 dosis es adecuada para los pacientes pediátricos tratados con metotrexate a dosis intermedias.

MATERIAL Y METODOS: Se incluyeron 50 pacientes del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría que recibieron metotrexate a dosis intermedias y rescate con leucovorin a dosis 10mgm² x 9 dosis, a quienes además se les realizó determinación de niveles de metotrexate por ensayo de polarización fluorescente una vez terminado el rescate y evaluación de la función renal y hepática previas y posteriores al curso de metotrexate evaluado.

VARIABLES DE INTERES: Edad, sexo, diagnóstico, número de cursos previos de metotrexate, pruebas de función renal y hepática, grado de mielosupresión, presencia de mucositis, vómitos incohercibles, dermatitis y niveles séricos de metotrexate.

ANALISIS ESTADISTICO: Se realizó una descripción de las variables epidemiológicas através de medidas de tendencia central y de dispersión. Se identificaron un grupo de pacientes con niveles normales y un grupo con niveles altos(+0.01) y se realizó un estudio comparativo entre grupos mediante X²(Chi Cuadrada) y análisis de varianza.

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

RESULTADOS: Se analizaron un total de 50 paciente con edades comprendidas entre 2 y 18 años con una media de 7.4+/-4.1, de los cuales 26(52%) fueron del sexo masculino y 24(48%)del sexo femenino. Un 58%(29) con diagnóstico de LAL y 20%(10) LNH. El número de cursos previos de MTX fue de 7.8 en promedio con un rango de 1 a 22. Según la concentración sérica de MTX se dividieron a los pacientes en dos grupos: Grupo A 18 pacientes(36%) con niveles normales (-0.015) y Grupo B 32 pacientes(64%) con valores elevados(+0.015). Sólo 5(27%)de 18 pacientes del grupo A presentaron toxicidad VS 19(59%)de 32 del Grupo B(p0.002), la principal manifestación de toxicidad para ambos grupos fué la mielosupresión específicamente neutropenia. Dos factores influyeron en la presencia de toxicidad: La edad Grupo A 9 +/-3años VS Grupo B 4+/-3 comp=0.032y 0.026 respectivamente y el numero previo de cursos de MTX observando que el grupo B con toxicidad habían recibido menos de 5 cursos de MTX VS pacientes con más de 5 cursos de MTX en quienes se observo menor toxicidad, correlación de Spearman y Pearson de 0.028.

CONCLUSIONES: El rescate con leucovorin a dosis estándar para pacientes que reciben metotrexate a dosis intermedias mostró ser efectivo no relacionándose con toxicidad severa. Se encontró asociación de niveles altos de metotrexate y mayor grado de toxicidad en pacientes de menor edad y que habían recibido un número mayor de cursos previos de metotrexate.

ANTECEDENTES

El Metotrexate (MTX), es la droga antineoplásica de uso más frecuente en pediatría, se encuentra clasificado dentro del grupo de antimetabolitos y es efectivo en el tratamiento de Leucemias Agudas linfoblásticas, linfomas no-Hodgkin e histiocitosis, ha sido usado en el tratamiento de algunos tumores sólidos como el osteosarcoma. La farmacocinética del MTX ha sido extensamente estudiada y es probablemente la droga anticancerosa mejor comprendida. (1,2).

Su mecanismo de acción está basado en sus características estructurales como análogo del ácido fólico, que es requerido como cofactor en la síntesis de purinas, timidina y pirimidina. Como resultado de la sustitución de un grupo amino para el grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo pteridina del ácido fólico, el metotrexate es un fuerte inhibidor de la enzima dehidrofoloreductasa al unirse a ésta, la cual es responsable de convertir dehidrofolatos a su forma activa tetrahidrofolatos; en presencia de metotrexate, al inhibirse este paso, se impide la síntesis de DNA ocasionando muerte celular (3). Por otro lado, el metotrexate entra a la célula mediante receptores de membrana y por transporte activo, se une por afinidad a la dehidrofoloreductasa hasta saturar todos los sitios posibles, y al acumularse en el espacio intracelular es convertido a poliglutamato, el cual no puede difundir hacia el espacio extracelular, incrementando así su toxicidad; los poliglutamatos son más potentes inhibidores de la dehidrofoloreductasa y son capaces de inhibir otras enzimas involucradas en la síntesis de purinas y timidina (4,5).

Se define como dosis intermedia de MTX (DIMTX) a la administración intravenosa de 1 a 5 gramos por metro cuadrado de superficie corporal, los cuales son administrados de acuerdo a la farmacocinética conocida 20% de la dosis en bolo de una hora y el resto en infusión continua de 24 horas, obteniéndose el pico máximo de 0.5 a 5 horas, detectándose sus metabolitos en orina a las 6 horas de iniciada la infusión, considerándose una vida media de 8 a 12 horas, excepto en presencia de colecciones extravasculares como líquido de ascitis o pleural o de prótesis, cuando existe una liberación lenta y por consiguiente incremento de la toxicidad(6-8). Aproximadamente 70 a 90 % de la dosis es excretada por vía renal en las primeras 6 horas , su depuración puede exceder a la depuración de creatinina, sin embargo en presencia de falla renal, se retarda su depuración y por lo tanto incrementa la toxicidad.(9-14).

El MTX también es metabolizado en el hígado, a 7 hidroximetotrexate, el cual puede comprometer la citotoxicidad por competir en el transporte celular y poliglutamilación La depuración de MTX no se altera significativamente con disfunción hepática pero se debe modificar la dosis de MTX en presencia de disfunción hepática para disminuir la toxicidad. (16-17).

En pacientes con depuración de creatinina normal, no hay una buena correlación entre la depuración de MTX y la depuración de creatinina, por lo tanto el manejo óptimo de los pacientes expuestos DIMTX dicta que cada curso debe ser estrechamente monitorizado con pruebas de función renal y niveles de MT para determinar la dosis y la duración del rescate con leucovorin (18).

Los efectos primarios tóxicos de MTX son mielosupresión y mucositis orointestinal, los cuales ocurren de 5 a 14 días después del inicio de la dosis. El desarrollo de reacciones tóxicas está en relación directa con la concentración de la droga y la duración de la exposición (19-20). En pacientes con infusión de 6 horas de MTX, una concentración de 1 micromola por litro fue asociada con el desarrollo de toxicidad significativa, esta toxicidad puede ser prevenida con la administración adecuada de leucovorin. Con el uso de un monitoreo cuidadoso de las concentraciones de MTX plasmático y administración de leucovorin, se ha determinado que una concentración de 0.01 micromolas por litro después de la última administración de leucovorin puede ser tolerada por la mayoría de los pacientes (21).

La nefrotoxicidad observada con la administración de dosis altas de MTX puede retardar la depuración e incrementar el efecto adverso de otras drogas. El daño renal puede estar relacionado con precipitación de metotrexate y 7 OHMTX en orina ácida o bien, directamente relacionada con daño tubular; estos efectos tóxicos pueden ser prevenidos con hidratación intensa y alcalinización de la orina. La toxicidad hepática consiste en elevación transitoria de transaminasas, hiperbilirrubinemia, e incluso fibrosis hepática. Otros efectos adversos incluyen dermatitis con eritema y descamación, reacciones alérgicas y neumonitis aguda y neurotoxicidad aguda y crónica, sobre todo cuando se relaciona con radiación (22-26). El leucovorin es una forma reducida del ácido fólico, la cual se convierte fácilmente en derivados reducidos del ácido fólico como el tetrahidrofolato.

El leucovorin no necesita la acción de la enzima dehidrofolato reductasa como es el caso del ácido fólico, por lo que no es afectado por el bloqueo de esta enzima por antagonistas del ácido fólico. Esto permite la síntesis de purina y timidina, y por lo tanto de DNA, permitiendo así la síntesis de proteínas. Limita la acción del metotrexate sobre las células normales, pero no tiene efecto reparador sobre daño previo producido como resultado de la nefrotoxicidad de metotrexate. El leucovorin se absorbe fácilmente por vía oral y atraviesa parcialmente la barrera hematoencefálica, se concentra principalmente en el hígado. Su metabolismo es principalmente hepático, aunque también en la mucosa intestinal convirtiéndose en 5-metiltetrahidrofolato el cual es activo, en 30 minutos se alcanza a metabolizar un 90%, lo cual es más lento cuando se administra por vía intravenosa o intramuscular.

Su vida activa es de 3 a 6 hrs por lo que su administración debe hacerse en este lapso de tiempo consecutivamente para mantener niveles de rescate adecuado, la duración y la dosis de administración ha sido controvertida, múltiples estudios han demostrado que el rescate con ácido fólico se puede iniciar 24 hrs después de la administración del metotrexate o hasta 72 hrs después con adecuado éxito terapéutico, en cuanto a la dosis, se han ensayado diferentes dosis dependiendo de los protocolos de quimioterapia, las cuales van desde los 5 mg/kg hasta los 15 mg/kg, en nuestra institución la dosis estándar que se utiliza es la de 10 mg/kg con lo que se ha obtenido un adecuado éxito al rescatar a los pacientes, sin embargo se ha demostrado que la dosis adecuada de rescate con leucovorin y el tiempo depende de la farmacocinética en cada paciente, sin embargo la falta para realizar estos estudios en cada paciente a llevado a la necesidad de estandarizar la dosis con un rango de éxito terapéutico. La vía de administración del rescate con leucovorin puede ser oral, intramuscular e inclusive intravenosa, gracias a su adecuada absorción la modalidad de la administración dependerá principalmente de las dosis administradas de metotrexate, por ejemplo, dosis menores de 500 mg por m² pueden ser rescatados por vía oral o intramuscular sin ningún riesgo.

Por otro lado las dosis intermedias son preferentemente rescatadas por vía intravenosa, sin embargo múltiples ensayos clínicos han demostrado actualmente el beneficio de la vía oral aún para dosis intermedias. La administración del leucovorin debe continuarse hasta que la concentración sérica de metotrexate sea menor a 10×10^{-3} molar (30,32).

JUSTIFICACION

El manejo óptimo de los pacientes expuestos a dosis intermedias de Metotrexate debe incluir monitoreo de niveles de metotrexate y pruebas de función renal y hepática para determinar la dosis y duración del rescate con leucovorín.

No existen estudios que indiquen el manejo óptimo de los pacientes mexicanos tratados con metotrexate a dosis intermedias.

OBJETIVO

Determinar si la administración de leucovorin a 10 mg/m^2 dosis por 9 dosis es adecuada para los pacientes pediátricos tratados con metotrexate a dosis intermedia.

HIPOTESIS

1. Si administramos 10 mg/m^2 dosis de leucovorín cada 3 horas por 9 dosis iniciando 48 hrs después de iniciada la administración del metotrexate a dosis intermedia entonces no se presentaran efectos tóxicos secundarios .
2. Si administramos una dosis de rescate con leucovorin de 10 mg/m^2 dosis por 9 dosis iniciando 48 hrs después de la administración del metotrexate a dosis intermedias entonces los niveles séricos del metotrexate inmediatamente después de la administración de la última dosis de leucovorin serán iguales o menores a $0.1 \text{ micromolas/lt}$.
3. Si los niveles séricos de metotrexate son menores de 0.1 milimoles después del rescate con leucovorin a dosis de 10 mg/m^2 dosis por 9 dosis, entonces no se presentarán efectos tóxicos secundarios a la administración de dosis intermedias de metotrexate.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, descriptivo y observacional de una cohorte. Se realizó un ensayo clínico no controlado, ya que no se cuenta con la infraestructura para llevar a cabo un estudio de casos y controles.

MATERIAL Y METODOS

a) CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron todos los pacientes de cualquier sexo y edad, del Departamento de Oncología pediátrica que se encuentran recibiendo MTX a dosis intermedia, independientemente de su diagnóstico y del número de cursos previos administrados.

b) CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron los pacientes que no contaron con las pruebas de funcionamiento renal y hepático completas y aquellos que presentaron alteraciones de la función hepática o renal atribuibles a otras causas distintas a la administración de MTX, tales como hepatitis infecciosa, hemólisis, insuficiencia renal previa.

c) MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en forma prospectiva los pacientes del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, que recibieron como parte de su tratamiento, metotrexate en dosis intermedia y rescate con leucovorin a dosis de 10mg/m² do x 9 dosis, iniciando en la hora 48 y a quienes además se les realizó determinación de niveles de Metotrexate una hora después de la última dosis de leucovorin.

La determinación de los niveles de Metotrexate, se realizó en el laboratorio de Oncología, mediante ensayos de polarización fluorescente (FPIA), utilizando el analizador TDX (Abott). Se obtuvo una muestra de 3ml de sangre venosa, una hora después de la última dosis de leucovorin, de ésta muestra se separo el plasma. De éste, se hizo reaccionar 100microlitros en un kit prefabricado que incluye solución de pretratamiento, antisuero constituido de anticuerpos monoclonales de ratón contra metotrexate, además de un trazador marcado con fluoresceína, dicho kit se introduce en el analizador TDX completamente automático, controlado por un microprocesador. La polarización se logra mediante el uso de un cristal líquido que se activa electrónicamente para cambiar el plano de la luz polarizada. Los cambios de polarización son referidos a una curva de calibración estándar que indica diferentes concentraciones de metotrexate conocidas. Todas las operaciones, procesos de pipeteo, tiempos de incubación, temperatura de la misma, y procesamiento de datos son controlados por el microprocesador, de manera que la determinación será realizada en forma uniforme y automática.

La sensibilidad de estos ensayos se define por cuantificaciones de concentraciones bajas hasta de 0.02micromolas por litro, que pueden ser identificadas con un nivel de confianza de 95%. La precisión de estos ensayos fue determinado y descrito en el National committee for Clinical Laboratory Standards (28,29). Se realizó una evaluación de la función renal y hepática, previa y posterior al curso de metotrexate estudiado, independientemente de su diagnóstico de base y del número de dosis previas administradas de metotrexate. Para medir la integridad de la función renal se realizaron pruebas glomerulares y pruebas tubulares.

La filtración glomerular se estimó por la medición de los niveles de creatinina en suero y la depuración urinaria de la misma (la cual no incrementa hasta que la filtración disminuye en un 70%, y su eliminación urinaria, ya que es filtrada libremente y no se absorbe ni se secreta por los túbulos renales, siendo equivalente la depuración de esta sustancia a la filtración glomerular).

La depuración de creatinina se calculo con la siguiente fórmula:

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min)} = \frac{\text{Creatinina Urinaria (mg/ml)} \times \text{Volumen Urinario (ml/min)}}{\text{Creatinina sérica (mg/ml)}}$$

Para corregir la depuración de creatinina para el área de superficie corporal se usó la siguiente fórmula:

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min)} \times 1.73 / \text{Superficie corporal del paciente (m}^2\text{)}$$

Los cambios en la función renal pueden de esta manera ser monitorizados por la concentración de creatinina sérica y su depuración.

En el anexo 1 se muestran los valores normales de la filtración glomerular (depuración de creatinina) de acuerdo a la edad. Para evaluar la función tubular se determino la fracción excretada de Na y la fracción excretada de K (FeNa y FeK) ya que traducen la integridad de la función tubular

La fracción excretada de Na (FeNa) se determinó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{FeNa} = (\text{Na urinario}) / (\text{Na sérico}) / \{ (\text{Creatinina urinaria}) / (\text{Creatinina sérica}) \} \times 100$$

La fracción excretada de potasio se determino mediante la siguiente fórmula:

$$FeKa = (Ka \text{ urinario} / (Ka \text{ sérico}) / \text{Creatinina Urinaria}) / (\text{Creatinina Sérica}) \times 100$$

La función hepática se evaluó mediante la determinación de pruebas de síntesis como son la determinación de proteínas totales y de albúmina sérica; pruebas de excreción bilirrubina total y bilirrubina indirecta; pruebas de inflamación: aspartato aminotransferasa, alaninoaminotransferasa, gamaglutamiltransferasa y fosfatasa alcalina. La evaluación inicial se realizo 24 hrs antes del inicio del metotrexate y la posterior en la primera semana después de la administración del mismo.

En virtud de que se trata de un estudio que valora la eficacia y seguridad del rescate con ácido folínico (leucovorin) que pretende evaluar la conducta terapéutica que se ha seguido en el departamento de Oncología en los últimos años, la dosis y el número de dosis a evaluar esta determinada por la experiencia recopilada del servicio así como lo reportado en la literatura mundial, en base a que no se plantean grupos de control para determinar la eficacia del rescate, ésta se evaluo en virtud de la presencia o no de efectos tóxicos indeseados secundarios a la administración del mismo, considerando como éxito terapéutico la ausencia de uno o algunos de los efectos tóxicos secundarios después de la administración de las 9 dosis de ácido folínico y durante la primer semana después de la administración del metotrexate.

En el caso de detectar efectos tóxicos se realizó una nueva determinación de los niveles de metotrexate inmediatamente después del hallazgo clínico o de laboratorio.

En base al estudio realizado por Goorin y Grazia (30,31,32), en el cual se investigaron 122 y 64 pacientes, respectivamente, se calculó el tamaño de la muestra con la siguiente fórmula:
 $N = (2pQx)(2a+2p)^2 / D^2$.

Se pretende encontrar una diferencia mínima en dos grupos de riesgo de 40 % dando como resultado 33 pacientes por grupo y 20 % de pacientes probablemente perdidos durante el seguimiento, con lo cual se obtuvo un tamaño de la muestra de 50.

Se realizo una correlación en el comportamiento de las variables que a continuación se definen.

d)VARIABLES MEDIDAS

1. Edad
2. Sexo
3. Diagnóstico
4. Numero de cursos previos de MTX
5. Pruebas de funcionamiento renal y hepático previas al curso de MTX evaluado
6. Pruebas de función renal y hepático posteriores al curso de MTX evaluado
7. Biometría hemática previa y posterior al curso de MTX evaluado.
8. Presencia de Toxicidad
 - a) Mucosistis
 - b) Mielosupresión
 - c) Dermatitis
 - d) Reacciones alérgicas
 - e) Neumonitis aguda
 - f) Vómitos incohercibles
9. Niveles de Metotrexate posteriores a la última dosis de leucovorín

e)DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Edad y sexo: pacientes de cualquier sexo y edad que se encuentren recibiendo metotrexate a dosis intermedias los cuales serán clasificados posteriormente en grupos etarios según su género.

Diagnóstico: pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, en sus distintas variedades así como pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin que reciban esquemas con MTX DI.

No de cursos previos de Metotrexate: se define como un curso la administración de MTX a dosis de 1 a 1.5 gr m²sc en 24 horas, 20 %0 en bolo y 80% en infusión continua de 24 horas, y rescate con leucovorin a dosis de 10mgm² por 9 dosis, a intervalos de 3 horas, a partir de la hora 48, dichos pacientes reciben hiperhidratación con líquidos a 3000mlm²sc por día y alcalinización urinaria con bicarbonato a 50 mEq por litro de solución administrada por un mínimo de 12 horas previas al inicio de la infusión y hasta terminar la última dosis de leucovorin. Todos los cursos de MTX se administran con intervalos de 2 semanas.

Pruebas de funcionamiento renal. Creatinina sérica = $0 < a 1$ mg/dl

Depuración de creatina: Ver anexo I.

Fración de excreción de Na = $0 < 1$ mg/l

Fración de excreción de K= 20 o menor

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

pruebas de síntesis : Proteínas totales (6.1-8.2 gr7dl)

Albumina (3.9-5.3gr/dl)

Pruebas de excreción: bilirrubinas totales (1.5 mg%)

Bilirrubina indirecta (menor de 1 mg%)

Pruebas de inflamación: Aspartato aminotransferasa (15-55 UI/L)

Alaninoaminotransferasa (5-45 UI/L)

Gamma glutamiltransferasa (8-90 UI/L)

Fosfatasa alcalina (145-200 UI/L) .

Toxicidad: Se define como toxicidad a los efectos secundarios no deseados debidos a la persistencia de niveles séricos por arriba de 0.1micromolas por litro, inmediatamente después de finalizado el rescate con leucovorin. Siendo las principales manifestaciones evaluables:

a) Mucositis: inflamación aguda de la mucosa del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano manifestada por eritema de la mucosa oral, odino y disfagia, sialorrea diarrea y proctitis.

b) Mielosupresión manifestada por disminución en el nivel de hemoglobina, neutrófilos totales y plaquetas, clasificada en 4 grados según la OMS, de acuerdo a la cuenta de neutrófilos totales: 1500a-2000 grado I, de 1000 a 1500 grado II, 500 a 1000 grado III y 0 a 500 grado IV.

c) Dermatitis: presencia de áreas eritematosas no papulares directamente asociadas a las primeras 48 hrs de la administración de MTX.

d) Vómitos incohercibles: presencia de vómitos que no responden al manejo habitual con ondansetrón y dexametasona.

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

Dosis optima (Dosis adecuada): Entiéndase por dosis óptima de leucovorin aquella que es suficiente para mantener los niveles séricos de metotrexate por debajo de 0.1 micromolas por litro inmediatamente después de la aplicación de la ultima dosis de leucovorin, sin la presencia clínica de efectos tóxicos ya descritos con anterioridad en este apartado.

Niveles de Metotrexate : Se define a la concentración sérica determinada posterior a la administración de la última dosis de leucovorin la cual no debe ser mayor de 0.01micromolas por litro.

Éxito Terapéutico: Se considerara éxito terapéutico cuando el paciente evaluado presente niveles menores de 0.1 micromol/l de metotrexate en sangre inmediatamente después de la 9 dosis de ácido folínico y que no presente uno o varios efectos tóxicos adjudicables a la dosis de metotrexate evaluada hasta 7 días después de la administración de éste.

f) Recolección de la información

Se realizó en las hojas especialmente diseñadas para ello y mostradas en el siguiente anexo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó una descripción de las variables epidemiológicas a través de medidas de tendencia central y de dispersión. Enseguida se identificó el porcentaje de pacientes en los cuales a pesar de haber recibido rescate con leucovorin a dosis estándar presentaron concentraciones séricas de metotrexate mayores a 0.01 micromol por litro después de la última dosis de rescate. Estos se identificaron como grupo de riesgo (grupo B), del total de pacientes encontrados con complicaciones secundarias al uso de metotrexate se identificaron el grupo al que pertenecían y se realizó un estudio comparativo entre grupos mediante χ^2 (chi cuadrada), análisis de varianza de 1 vía o prueba de Kruskal-Wallis según el comportamiento de las variables. Posteriormente efectuamos un análisis de correlación en el comportamiento de los niveles de hemoglobina, cuenta leucocitaria, cuenta plaquetaria, niveles séricos de bilirrubinas, concentración sérica de transaminasas, depuración de creatinina y Fe Na como variables dependientes en relación con las concentraciones séricas obtenidas de metotrexate, mediante análisis de correlación de Pearson con un valor Alfa de 0.05 beta de 0.02 y poder de 80%. Finalmente se realizó un análisis estratificado (χ^2 de Mantel-Haenszel) de los resultados obtenidos de acuerdo a los diferentes grupos de edad y a la dosis acumulada de metotrexate.

CONSIDERACIONES ETICAS:

La realización de pruebas de funcionamiento renal y hepáticas en pacientes que se encuentran recibiendo metotrexate se realizan de manera rutinaria, así que se solicitó la autorización de los padres o tutores para la determinación de los niveles de metotrexate. La hoja diseñada para tal efecto se muestra en el anexo no 2.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 50 pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años, con una media de 7.4 +/-4.16 años, la distribución por grupo de edades se muestra en la gráfica 1. De los 50 pacientes 26(52%) fueron del sexo masculino y 24(48%) del sexo femenino. El diagnóstico más frecuentemente encontrado fue el de Leucemia Aguda Linfoblástica de estirpe B de Riesgo Habitual con una frecuencia de 58%(29 pacientes), seguido por Linfoma No Hodgkin 20%(10 pacientes) ver gráfica 2. Se registro el número de cursos previos de metotrexate siendo el mínimo de 1 y el máximo de 22 con un promedio de 7.8 +/-6.9.

Se realizó un análisis comparativo de las pruebas de función renal y hepáticas previas y posteriores a la administración con el fin de evaluar la toxicidad en estos órganos. Asimismo se correlacionaron estos resultados con los niveles séricos de metotrexate obtenidos. La biometría hemática se encontró con neutropenia grado I o II en algunos pacientes antes de la administración de MTX (Tabla 1y2).

Posterior a la aplicación de metotrexate y administración de leucovorin a la dosis y horario referido en sección de metodología, se determinaron los niveles séricos de metotrexate obteniéndose dos grupos de pacientes: Grupo A 18 pacientes(36%) con niveles normales (0.0-0.15, media de 0.1mcmol/l) y Grupo B 32 pacientes(64%) con valores elevados de metotrexate (0.12-0.9, media de 0.3mcmol/l).

Se analizó en ambos grupos la presencia de toxicidad relacionada a la administración de metotrexate, manifestada como mucositis, dermatitis, vómitos incohercibles así como la presencia de toxicidad hematológica según la OMS y su relación con los niveles de metotrexate obtenidos(grafica 2). De los 18 pacientes con niveles de metotrexate normales solamente 5(27%) presentaron toxicidad comparada con 19 (59%) de 32 con niveles elevados(p 0.02). Se presento dermatitis atribuible a metotrexate solamente en un paciente, el cual pertenecia al grupo B sin tener significancia estadística. La presencia de vómitos incohercibles se documentó en 4 pacientes, dos del Grupo A y dos de Grupo B sin tener significancia estadística. Presentaron mucositis 7 pacientes(14%), de los cuales 4 eran del Grupo B , la correlación de Spearman y Pearson no mostró significancia estadística(tabla 3). La toxicidad hematológica se presento en 6 pacientes del Grupo A comparada con 18 del grupo B. Al realizar la prueba de Mantel y Haenzel para asociación lineal y correlación de Spearman se obtuvo una significancia de 0.055. Con respecto a las pruebas de funcionamiento hepático, se observó un incremento de 3 veces el valor basal en 5 pacientes, los cuales pertenecieron al grupo B. Las pruebas de funcionamiento renal se encontraron alteradas de la siguiente manera: Depuración de creatinina anormal en 9 pacientes, de los cuales 7 pertenecían al grupo B y dos al grupo A; Fracción excretada de Na fue anormal en 14 pacientes, 10 del grupo B y 4 del grupo A. Al realizar las pruebas de Mantel y Haenzel para asociación lineal y correlación de Spearman no se obtuvo significancia estadística aceptable. Al analizar los factores que influyeron en la presencia de toxicidad relacionada con niveles elevados de metotrexate se observó que la edad media del grupo A fue de 9 +/-3 años y la del grupo B de 4+/-años, obteniéndose una significancia aproximada al realizar la correlación de Spearman y Pearson's de 0.032 y 0.026 respectivamente. Al correlacionar el sexo y el diagnóstico no influyeron en la presencia de niveles altos de metotrexate. Al evaluar la importancia del número de cursos de metotrexate previos como factor relacionado con toxicidad , se observó que los pacientes que habían recibido menos de 5 cursos de metotrexate, comparado con los pacientes que habían recibido más de 5 cursos, quienes presentaron menor toxicidad, correlación de Spearman y Pearson's de 0.028.

DISCUSION

Una de las grandes preocupaciones del pediatra es la toxicidad secundaria al uso de quimioterapia. El metotrexate es un antagonista del ácido fólico, actúa por unión a la enzima Dehidrofolato reductasa y bloquea la conversión de ácido dehidrofólico a la forma activa ácido tetrahidrofólico. Cuando los almacenes de folato son depletados se detiene la síntesis de DNA, resultando en seria toxicidad a celulas normales y tumorales. El leucovorin, un derivado de ácido tetrahidrofólico químicamente estable, es útil para contrarrestar los efectos tóxicos del metotrexate tanto en células normales como en células neoplásicas. Las dosis intermedias y elevadas de metotrexates, generalmente son bien toleradas, con una hidratación agresiva y una adecuada dosis de leucovorin, la toxicidad relacionada directamente con la persistencia de niveles altos de metotrexate sérico debería ser inusual.

En el presente estudio, se observó que 18 pacientes tuvieron niveles normales de MTX y de éstos solamente 5 (27%) presentaron alguna forma de toxicidad, mientras que 18(59%) de 32 pacientes con niveles altos de MTX, una hora después de la última dosis de leucovorin, presentaron alguna forma de toxicidad: el 81 % de éstos pacientes presentaron toxicidad hematológica no severa, vómitos incohercibles 6.2%, el 12.5% mucositis y dermatitis el 3%, comparado con lo reportado por Jaffe y Traggis que incluye anomalías de las pruebas de función hepática en un 61% de pacientes, 39% con náusea y vómito, 9% estomatitis y 5% mielosupresión(33).

La toxicidad hematológica presentada en nuestros pacientes puede estar incrementada debido al uso de otros agentes como 6 mercaptopurina y ARA C durante el mismo curso de administración de metotrexate.

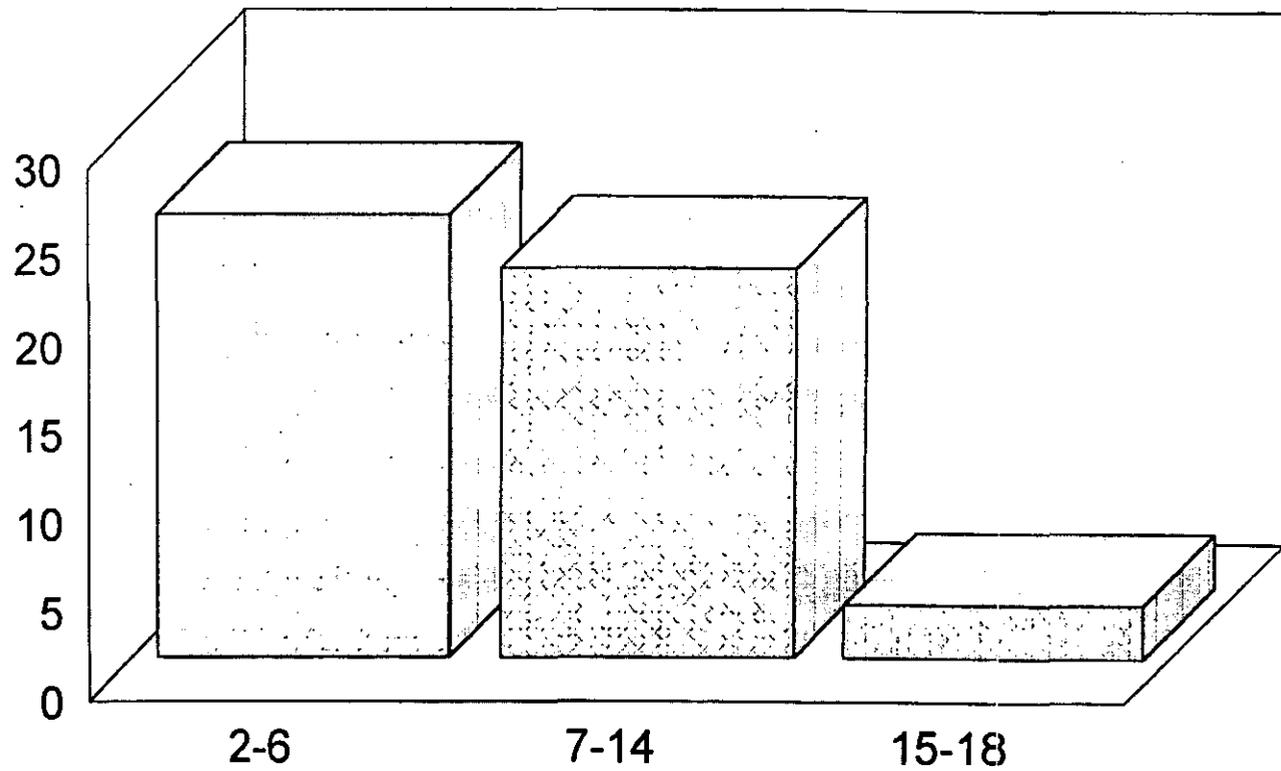
Al evaluar las características de los pacientes que tuvieron toxicidad en relación con niveles de MTX elevados posterior al rescate con Leucovorín, se encontró que la edad promedio de estos pacientes fué de 4+/-3años en relación al grupo A en quienes la edad promedio fue de 9+/-3años. Se conoce que la farmacocinética del metotrexate en los niños está en relación a la madurez de la función renal y al volumen de distribución, lo cual puede explicar la necesidad de administrar diferentes dosis de leucovorín a los niños menores (34). Los pacientes que habían recibido menos de 5 cursos previos de metotrexate presentaron mayor toxicidad que los que habían recibido más de 5 cursos. Estos hallazgos quizá puedan explicarse por los mecanismos de autoregulación de concentración intracelular de DHFR en las células leucémicas. Se refiere por Chu y col. que la concentración intracelular de DHFR es regulada a nivel de la eficiencia de de la traducción del RNAm, por medio de un mecanismo de autoregulación en el cual dicha proteína puede ligarse a su propio RNAm y controlar la eficiencia de traducción del mismo. Así se tiene que con grandes lapsos de tratamiento aparecen poblaciones de células tumorales que contienen niveles extraordinariamente mayores de DHFR ocasionando cierta tolerancia al medicamento(36).

Relling y cols estudiaron las características de los pacientes que presentaban concentraciones elevadas de metotrexate y toxicidad relacionada a éstas, y encontraron una asociación de un pH urinario bajo, vómitos incohercibles, depuración baja de metotrexate y gasto urinario bajo relacionado con ingesta baja y además el uso simultáneo de antieméticos durante la infusión así como la administración de terapia intratecal al mismo tiempo, la toxicidad más importante encontrada por ellos fue la hematológica, en diferentes grados; nosotros no evaluamos la relación de estos factores con la toxicidad, por lo que sería conveniente monitorizar más estrechamente estos factores, como determinantes de toxicidad (35).

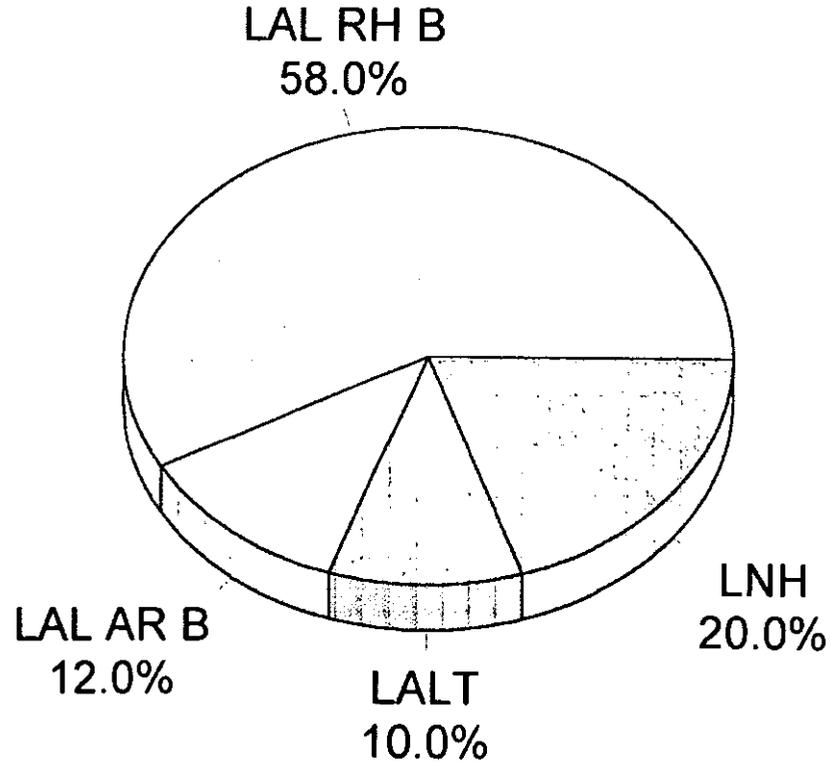
CONCLUSIONES

La administración de leucovorín a dosis estándar (10mgm²) se relacionó con niveles séricos de riesgo de toxicidad (mayores de 0.1mcmol/lit) en el 64 % de los pacientes estudiados y de éstos el 59% presentaron toxicidad clínica no severa, lo cual indica que las dosis intermedias de MTX son bien toleradas en nuestros pacientes, pero que deberán individualizarse con respecto a la edad, incrementando la dosis o el número de rescates, monitorizando los niveles, con el fin de lograr una menor toxicidad y por lo tanto mayor eficacia del medicamento.

Al observar menor toxicidad y niveles menores o no detectables de MTX en pacientes con más de 5 cursos previos se deduce cierta tolerancia al mismo, por lo que se deberá evaluar la eficacia y determinar si se requiere de incremento en las dosis de este medicamento en los cursos posteriores. El manejo óptimo de pacientes tratados con dosis intermedias de Metotrexate incluye una evaluación de la función renal y hepática así como hiperhidratación agresiva, alcalinización de la orina y además monitoreo de los niveles de metotrexate.



Grafica 1. Distribucion por grupo de edad



Grafica 2. Distribucion de pacientes por diagnostico

	VALOR PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	VALOR DE REFERENCIA
1. FUNCION HEPATICA			
BILIRRUBINAS	0.4	0.28	1.5 MG%
ALBUMINA	3.7	0.7	3.9-5.3MG%
AST	33	20	15-55 UI/L
ALT	34	45	5-45UI/L
GGT	20	34	80-90 UI/L
FOSFATASA ALC	150	47	145/200UI/L
2.FUNCION RENAL			
DEP DE CREATININA	104	51.6	80-150ml/min/m2
FENA	1.34	0.78	menor de 1
FEK	22.7	11	20-40

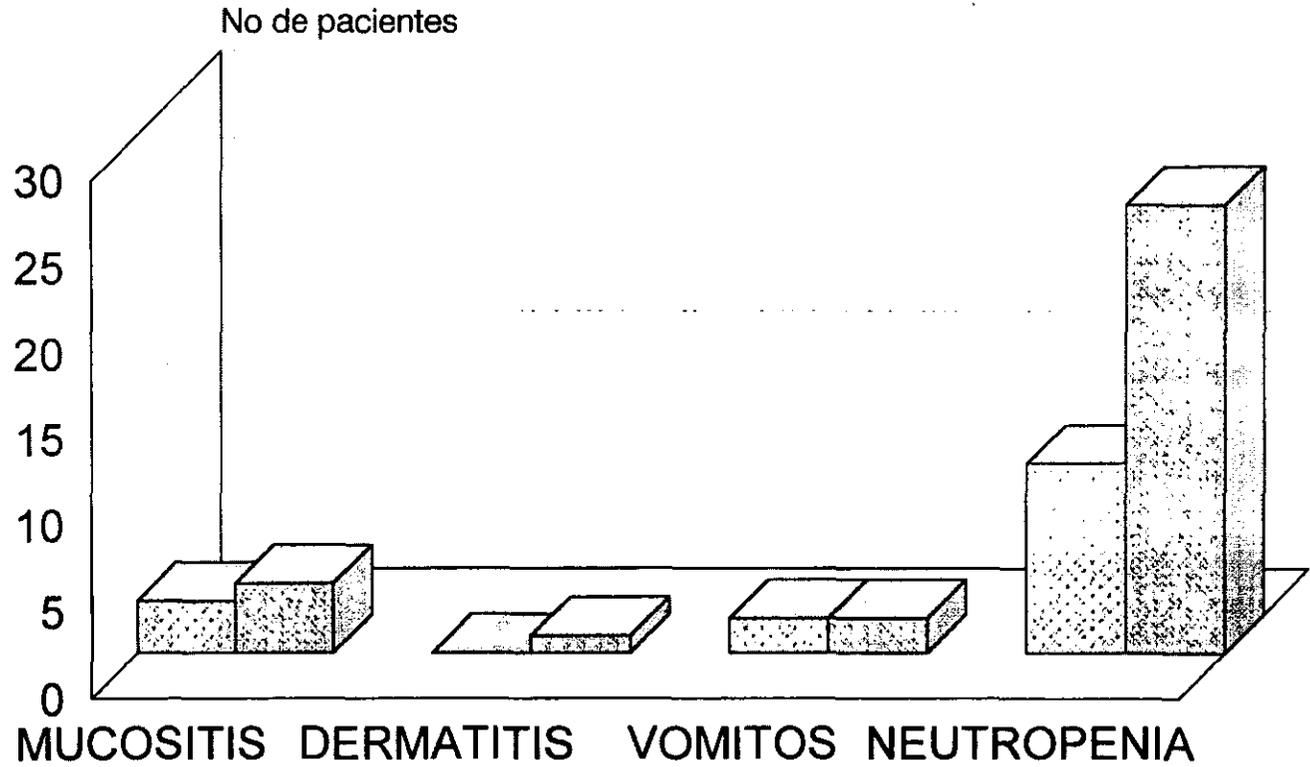
Tabla 1. Funcion renal y hepatica previas al curso de metotrexate

	VALOR PROMEDIO	DESVIACION ESTANDAR	VALOR DE REFERENCIA
HEMOGLOBINA	11.2	1.87	>11
LEUCOS TOTALES	4088	2220	>4000
NEUTROFILOS TOTALES	2581	220	>2000
PLAQUETAS	330000	186250	>100000

TABLA 2. BIOMETRIA HEMATICA PREVIA AL CURSO DE MTX

	GRUPO A (NIVELES NORMALES n=18)	GRUPO B (NIVELES ALTOS n= 32)	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA
EDAD (AÑOS)	9 +/- 3	4 +/- 2	0.026
No CURSOS PREVIOS	1-22(MEDIA 12)	1-16(MEDIA 5)	0.02
MUCOSITIS	3 (16%)	4(12.5%)	0.69
DERMATITIS	0	1(3%)	0.43
VOMITOS INC	2(11%)	2(6.2%)	0.32
TOXICIDAD HEMATOLOGICA	11(61%)	26(81%)	0.055

Tabla 3, Toxicidad en relacion a los niveles de metotrexate



Grafica 3. Toxicidad en relacion a los niveles de metotrexate.
 Grupos A y B.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EVALUACION DEL RESCATE CON LEUCOVORIN DOSIS ESTANDAR EN PACIENTES TRATADOS CON DOSIS INTERMEDIAS DE METOTREXATE

1. Folio _____
2. Registro _____
3. Edad _____ años
4. Sexo _____ (0 Masculino 1 Femenino).
5. Diagnóstico 0) Leucemia aguda linfoblástica estirpe B riesgo habitual _____
1) Leucemia aguda linfoblástica estirpe B alto riesgo
2) Leucemia aguda linfoblástica estirpe T
3) Linfomas No Hodgkin
5. No de cursos previos de Metotrexate _____
6. Pruebas de funcionamiento renal:
- | | previa | posterior |
|---|--------|-----------|
| 0) Creatinina sérica mg% | _____ | _____ |
| 1) Cratinina urinaria mg% | _____ | _____ |
| 2) Volumen minuto | _____ | _____ |
| 3) Depuración de creatinina ml/min/m2SC | _____ | _____ |
| 4) FeNa | _____ | _____ |
| 5) FeK | _____ | _____ |
7. Pruebas de funcionamiento hepático
- | | previa | posterior |
|--------------------------|--------|-----------|
| 0) AST | _____ | _____ |
| 1) ALT | _____ | _____ |
| 2) ALP | _____ | _____ |
| 3)GGT | _____ | _____ |
| 4)Proteínas totales | _____ | _____ |
| 5) Albúmina | _____ | _____ |
| 6)Globulina | _____ | _____ |
| 7) Bilirrubina indirecta | _____ | _____ |
| 8) Bilirrubina Total | _____ | _____ |
8. Mucositis 0 si 1 No
- | | |
|-------|-------|
| _____ | _____ |
|-------|-------|
9. Mielosupresión
- | | Previa | Posterior |
|------------------------------|--------|-----------|
| Hemoglobina/Hematocrito mg % | _____ | _____ |
| Leucos totales | _____ | _____ |
| Neutrofilos totales | _____ | _____ |
| Plaquetas | _____ | _____ |
| Grado OMS | _____ | _____ |
10. Dermatitis 0 Sí 1 No
11. Vómitos incohercibles 0 Sí 1 No
12. Niveles de Metotrexate _____ Micromolas /lt.

ANEXO 1

DEPURACION DE CREATININA

Edad	GFR (ML/MIN/m2sc)	Rango(1.73ml/min/m2)
<hr/>		
Neonatos		
<34SDG		
2-8d	11	11-15
9-28d	20	15-28
30-90d	50	40-65
Neonatos		
>SDG		
2-8d	39	17-60
4-28d	47	26-68
30-90 d	58	30-86
1-6m	77	39-114
6-12m	103	49-157
12-19m	127	62-191
2-12a	127	89-165
>12a	120	80-140

ANEXO NO 2.

HOJA DE AUTORIZACION

México, DF a ___ de _____ de 1997.

A QUIEN CORRESPONDA

Por medio de la presente autorizo al personal médico del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, el ingreso de mi Hijo (a) _____, con No de registro _____ al protocolo de investigación titulado EVALUACION DEL RESCATE CON LEUCOVORIN A DOSIS ESTANDAR EN PACIENTES TRATADOS CON METOTREXATE A DOSIS INTERMEDIAS, el cual incluye determinación de niveles de metotrexate en sangre una hora después de la última dosis de leucovorín y la evaluación de la función renal y hepática antes y después del curso de metotrexate a evaluar, con la finalidad de conocer si la dosis que se administra a los pacientes es la óptima para el tratamiento de su enfermedad con la menor posibilidad de efectos secundarios indeseables.

Nombre y firma (Padre o tutor)

Nombre y firma (Testigo)

Nombre y firma (Testigo).

BIBLIOGRAFIA

1. Bleyer WA. The clinical pharmacology of Methotrexate. *Cancer* 1978 ;41:36-51.
2. Goldman ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of Methotrexate. *Pharmacol Ther* 1985;28:77-102
3. Baram J, Allegra CJ, Fine RL et al. Effect of methotrexate on intracellular folate pools in purified myeloid precursor cells from human bone marrow . *J Clin Invest* 79:692-7,1987.
4. Allegra CJ, Chabner BA, Drake Jc. Enhanced inhibition of thymidylate synthetase by methotrexatepolyglutamates. *J biol chem* 1985; 260:9720-6.
5. Chabner B.A. Allegra CJ, Polyglutamation of methotrexate. *J Clin Invest* 1985;76: 907-12.
6. Jolivet J. Cowan KH, Curt GA et al. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med* 1983; 309: 1094-104.
7. Rivera-Luna . Diagnóstico del Niño con Cáncer. Principios generales de quimioterapia.p 45-46. Mosby-Doyma , México, 1994.
8. Pinkerton CR, Welshman SG, Kelly JG Pharmacokinetics of low dose methotrexate in children receiving maintenance therapy for acute lymphoblastic leukaemia *Br J Cancer* 1982;45:300-3.
9. Campbell M.A. Perrier DG, Methotrexate bioavailability and pharmacokinetics. *Cancer Treat rep* 1985; 69:833-38.
10. Pinkerton CR, Welshman SG, Pharmacokinetics of methotrexate in children. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1982; 10:36-39.
11. Craft AW, Rankin A, Methotrexate absorption in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Treat rep*1981; 65 (suppl 1) :77-81.
12. Pearson ADJ, Yule M. The influence of serum methotrexate concentrations and drug dosage on outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1991;64:169-173.
13. Wong YM, Fujimoto T. clinical pharmacokinetics of methotrexate in children. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:335-48.
14. Jacobs SA, Staller RG, Chabner BA. 7OH Methotrexate as urinary metabolite in human subjects receiving high dose methotrexate. *J Clin Invest* 1986;57: 534-8.
15. Ciegler DG. henderson EJ. Hahn Ma the effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1989;10:849-857.
16. Erttmann R, Biejack S. Kinetics of 7-hydroxy-methotrexate after high dose methotrexate therapy. *Cancer chemoter pharmacol* 1985; 15:101-4.
17. Wolfrom C. Hepp R Hartmann E. Pharmacokinetic study of methotrexate, folinic acid and their serum metabolites in children treated with high-dose methotrexate and leucovorin rescue. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;39: 377-83.
18. Evans WE, Crom WR . Methotrexate systemic clearance influences probability of relapse in children with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1984; 359-62.
19. Stoller RG, Handerk J. Use of pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Eng J Med* 1977; 297:630-4.
20. Abelson HF, Fasburg MT. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high dose leucovorin and thymidine. *Jclin Oncol* ,1985;1:208-16.