



**UNIVERSIDAD MICHUACANA
DE SAN NICOLAS DE HIDALGO**

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

**“DETERMINACIÓN DE NIVELES SERICOS DE METOTREXATE COMO
FACTOR PRONÓSTICO PARA INTOXICACIÓN EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACOBIOLOGO**

**PRESENTA:
p.QFB JAIME GARCIA CABRERA**

**ASESOR:
DR. MISAEL HERREJON CARMONA**

MORELIA, MICHUACAN OCTUBRE 2011



AUTORIZACION

**DR. FAUSTINO SERAFIN CHÁVEZ MARTÍNEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”**

**DR. LUIS ENRIQUE GONZALEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”**

ASESORES DE TESIS:

Dr. MISAEL HERREJON CARMONA

COASESOR DE TESIS:

**DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ TOLEDO
MEDICO ADSCRITO AL HOSPITAL INFANTIL DE
MORELIA “EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”**

DEDICATORIAS

Durante estos escasos cinco años de lucha constante, de gratas vivencias, de momentos de éxitos y también de angustias y desesperanza para poder cumplir mis objetivos y así poder alcanzar uno de mis más grandes anhelos, culminar mi carrera, los deseos de superarme y de lograr mi meta eran tan grandes que logre vencer todos los obstáculos y es por ello que debo dedicar este triunfo a quienes en todo momento me llenaron de amor y apoyo, y por sobre todo me brindaron su amistad.

ADios por iluminarme el camino a seguir y que siempre está conmigo en los buenos y sobre todo en los malos momentos.

A mis padres: **Eduardo Garcia L.** y **Margarita Cabrera S.**
pilares fundamentales en mi vida,
dignos de ejemplo de trabajo y constancia,
quienes han brindado todo el apoyo necesario para alcanzar mis metas y sueños,
y han estado allí cada día de mi vida,
compartiendo los buenos y malos ratos,
desde el día en que nací... los quiero mucho y gracias.

A **Lupita Reyes C.**, la mejor compañera que he conocido...sin ti,
no lo hubiese podido lograr,
y sé que puedo contar contigo al igual que tu conmigo,
estos años sin tu apoyo y compañía no hubiesen sido lo mismo.
te quiero mucho ya que has sido mi cable a tierra y mi sol
en los momentos más importantes y bipolares de mi vida.

A mis grandes amigas, **Valeria** (muñe) y **Lupita** (flaka)
que han sido más que una familia para mí,
con las cuales he compartido tantos momentos,
que en ningún momento dudaron de que lo lograría,

Especialmente a mi persona, pues fue un proyecto con el que siempre soñé y sé que lo hice muy bien, y aunque no obtenga la nota que merecía, en mi conciencia al igual que en las de mis amigos, saben que todo el trabajo que proyecte, fue producto solo de mi esfuerzo.

AGRADECIMIENTOS

Muy particularmente agradezco a mi asesor el Dr. **Misael Herrejón Carmona**, por su asesoría, su gran apoyo, orientación y porque mis problemas de tesis también fueron suyos y más que nada por su gran paciencia y tolerancia para la realización de este proyecto.

A la Q.F.B. **Rosa Isela Cota Vega** por impulsar y estimular a cada joven a adentrarnos en la investigación y por permitirme realizar mi trabajo en el Laboratorio.

Al Dr. **José Luis Martínez Toledo** por sus palabras de aliento y ánimo así como su asesoría en esta tesis y en las jornadas médicas del Hospital Infantil.

A la Química M.C. **Karla Liliana Chávez** por su apoyo profesional pues fue clave en el desarrollo de mis proyectos así como del presente trabajo y por recibirme y orientarme siempre con entusiasmo en los momentos en que necesitaba apoyo.

A todo **el personal del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Infantil de Morelia**, gracias por permitirme desarrollar profesionalmente y compartir conmigo su experiencia, por su amistad y soportar mi estrés siempre presente.

CONTENIDO	PAG.
RESUMEN1
INTRODUCCION.	2
I. ANTECEDENTES.3
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.31
III. JUSTIFICACIÓN.32
IV. OBJETIVOS.33
OBJETIVO GENERAL.33
OBJETIVO ESPECÍFICOS.33
V. HIPÓTESIS.34
VI. MATERIAL Y MÉTODOS35
TIPO DE ESTUDIO35
UNIVERSO DE ESTUDIO35
CRITERIOS DE INCLUSIÓN35
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.36
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN36
VARIABLES DEL PROCESO37
ASPECTOS ETICOS38
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION38
METODO DE SELECCIÓN DE PACIENTES39
FUNDAMENTO DE LAS DETERMINACIONES EN EL LABORATORIO42

ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
PROCEDIMIENTOS	45
PLAN DE DIFUSION DE RESULTADOS	47
VII. RESULTADOS.	48
VIII. ANALISIS Y DISCUSIÓN.	61
IX. CONCLUSIONES	65
X. SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES	66
XI. ANEXOS.	67
XII. BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS	70

INDICE DE CUADROS

CUADRO I	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LLA	7
CUADRO II	CLASIFICACION INMUNOFENOTIPICA DE LA LLA	10
CUADRO III	CARACTERISTICAS GENERALES DE PACIENTES CON LLA	11
CUADRO IV	FACTORES DE ALTO RIESGO Y RIESGO HABITUAL EN PACIENTES CON LLA	12
CUADRO V	ESCALA DE OMS PARA LA EVALUACION DE LA MUCOSITIS ORAL	20
CUADRO VI	GRAVEDAD DE LA DIARREA DADA POR LOS CRITERIOS DE NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE)	25
CUADRO VII	GRAVEDAD DE LA MUCOSITIS DADA POR LOS CRITERIOS DE NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE)	26
CUADRO VIII	BASES FARMACOLOGICAS PARA LA MEDICION DE LOS NIVELES SERICOS DE MTX	40

INDICE DE FIGURAS

	PAG.
FIG I	ESTRUCTURA QUIMICA DEL MTX 1
FIG II	CLASES DE CELULAS PROGENITORAS Y SUS LINAJES6
FIG. III	MECANISMO DE REACCION PARA LA CONVERSION DE dTMP a PARTIR DE dUMP14
FIG. IV	ESTRUCTURA MOLECULAR DE TETRAHIDROFOLATO (THF)15
FIG. V	REDUCCION DE DHF A THF POR ACCION DE LA ENZIMA DHFR 15
FIG. VI	COMPARACION ENTRE MTX Y THF 16
FIG VII	PATRON DE DONADORES Y ACEPTORES DE PUENTES DE HIDROGENO EN MOLECULAS DE MTX Y THF 16
FIG. VIII	FORMACION DE COMPLEJOS ENZIMATICOS DHFR + THF y DHFR + MTX17
FIG. IX	CICLO DE DIVISION CELULAR17
FIG X	REACCION DE CONJUGACION ANTIGENO ANTICUERPO (Ag-Ac) EN UN INMUNOENSAYO COMPETITIVO CON MTX42
FIG XI	ANALISIS DE INMUNOFLUORESCENCIA POLARIZADA (FPIA)43

INDICE DE GRAFICAS

GRAFICA 1	GRAFICA COMPARATIVA DE FRECUENCIA ENTRE DIFERENTES TIPOS DE LEUCEMIAS	18
GRAFICA 2	FRECUENCIA DE LLA POR EDAD	48
GRAFICA 3	FRECUENCIA DE LLA POR GÉNERO	50
GRAFICA 4	FRECUENCIA DE INMUNOFENOTIPO DE LLA	51
GRAFICA 5	INCIDENCIA DE RIESGO DE LA LLA	52
GRAFICA 6	COMPORTAMIENTO FARMACOCINETICO EN LA ELIMINACION DEL MTX	53
GRAFICA 7	PORCENTAJE DE CONCENTRACION SERICA DE MTX	54
GRAFICA 8	INCIDENCIA DE INTOXICACION POR MTX POR GÉNERO	55
GRAFICA 9	FRECUENCIA DE INTOXICACION POR MTX POR GRUPO DE EDAD	56
GRAFICA 10	INDICE DE TOXICIDAD EN BASE A LA FARMACOCINETICA DEL METOTREXATE SERICO EN PACIENTES ONCOLOGICOS.	58
GRAFICA 11	RELACION DE NIVELES SERICOS DE MTX CON DIAS INTRAHOSPITALARIOS	60

TABLAS DE RESULTADOS

TABLA I	INDICE DE LA LLA POR GRUPO DE EDAD	PAG 49
TABLA II	RELACION DEL GRUPO DE EDAD, INCIDENCIA DE INTOXICACION Y SU PORCENTAJE	57

RESUMEN

El Metotrexate (MTX) sigue siendo un apoyo principal en el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA), existe un alto índice de pacientes susceptibles a sufrir algún tipo de toxicidad al ser expuestos a altas dosis del fármaco, los objetivos de este estudio es detectar y pronosticar intoxicación por MTX en infantes con LLA, documentar características de nuestra población en farmacocinética con MTX y demostrar la relación en pacientes con niveles altos de MTX y días de estancia intrahospitalarios. Estos puntos fundamentados en un protocolo basado en directrices de manejo de dosis de MTX.

METODOS: se administraron dosis de MTX de entre 1.5 y 8 gr/m²vía intravenosa en 100 pacientes de entre 1 y 15 años con diagnóstico de LLA, se les realizó un seguimiento basado en sus niveles séricos para detectar sus características farmacocinéticas y alteraciones que nos sugieran una predisposición a sufrir una intoxicación por el fármaco. La determinación sérica se llevó a cabo en el laboratorio clínico del Hospital Infantil de Morelia mediante inmunofluorescencia polarizada en tres tiempos distintos: 1er nivel (1er tiempo; al término de la infusión de MTX); 2do nivel (2do. tiempo; 24hrs. del término de la infusión de MTX); 3er nivel (3er. Tiempo; 48 hrs. del término de la infusión de MTX). Esperando encontrar: al término de la infusión (valor Exp.x10±10 a la dosis administrada), 24hrs (valor de 5-10 µmol/L) y 48hrs (menor de 0.1µmol) del término de la infusión del fármaco.

RESULTADOS: 62 pacientes correspondían al sexo masculino (62%); 38 al sexo femenino (38%) encontrando un rango de incidencia mayor entre los 4-6 años de edad, 47% de los pacientes catalogados como malos eliminadores del MTX por lo que 34% de la totalidad sufrieron algún tipo de toxicidad y con ello incrementando de 4 a 8 días su estancia intrahospitalarios.

CONCLUSION: logramos conocer el comportamiento farmacocinético de pacientes oncológicos, identificamos grupos de "pobres eliminadores" que nos permitió tomar medidas profilácticas para evitar intoxicación fundamentada en que nuestros pacientes se comportan según la literatura. Se pudo predecir Intoxicación debido a relación en rangos por arriba del 2° y 3° nivel, se propone protocolariamente medidas de rescate. Existe diferencia estadística entre pacientes con niveles elevados y su relación con intoxicación Vs con buenos eliminadores.

Palabras clave: metotrexate, niveles séricos, farmacocinética

INTRODUCCION

La era moderna de la quimioterapia del cáncer comenzó después de la segunda guerra mundial con la introducción de las mostazas nitrogenadas, agentes alquilantes, aminopterina y un antagonista de los folatos. Estos compuestos produjeron remisiones notables en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Desafortunadamente no se obtuvieron curaciones debido al rápido desarrollo de resistencia a los fármacos, y este problema se sigue observando con la introducción de nuevos fármacos en la práctica clínica.

Los métodos básicos para el tratamiento del cáncer se encuentran en cambio constante. La quimioterapia es uno de los tratamientos contra el cáncer, sin embargo, solo una proporción de pacientes responden favorablemente. Tanto la eficacia del medicamento como sus efectos secundarios varían entre pacientes, es por ello que las medidas preventivas para evitar efectos secundarios e intoxicaciones ha tomado un lugar importante en la investigación clínica, pues dichas medidas nos dan las bases de cómo puede evitarse una mala absorción, resistencia y toxicidad de un fármaco.

Los agentes descubiertos en los primeros 20 años de quimioterapia oncológica (1950-1970), interactúan en gran medida con DNA o sus precursores, e inhiben la síntesis de nuevo material genético. Dentro de los agentes quimioterapéuticos de enfermedades neoplásicas se encuentran los antimetabolitos y dentro de estos, los análogos del ácido fólico, como lo es el metotrexate (MTX); este es un fármaco sintético que actúa como inhibidor de vías bioquímicas fundamentales en la formación de DNA que dan como resultado la formación de DNA anormal. Estos agentes tienden a ser dependientes del ciclo celular. Puesto que afectan células en división celular rápida, la toxicidad más común se observa en la mucosa gastrointestinal (diarrea) y medula ósea (neutropenia y trombocitopenia). El MTX se utiliza para la consolidación y mantenimiento de la terapia de pacientes con LLA, el cáncer más frecuente en la población pediátrica, sin embargo, algunos de estos pacientes desarrollan efectos secundarios al fármaco, los mecanismos de dichos efectos incluyen la disminución del transporte de la droga, alteraciones estructurales en la dihidrofolato reductasa y disminución de la poliglutamización de MTX.

Este cambio se ha asociado con altos niveles de MTX en plasma y eventos adversos del fármaco en pacientes con LLA.

En el presente estudio analizaremos las variables de alto riesgo y riesgo habitual, así como las diferencias en cuanto a edad, sexo, inmunofenotipo B en niños mexicanos de la ciudad de Morelia con LLA sin patologías preexistentes y su asociación con los niveles de MTX en plasma y estado clínico.

ANTECEDENTES

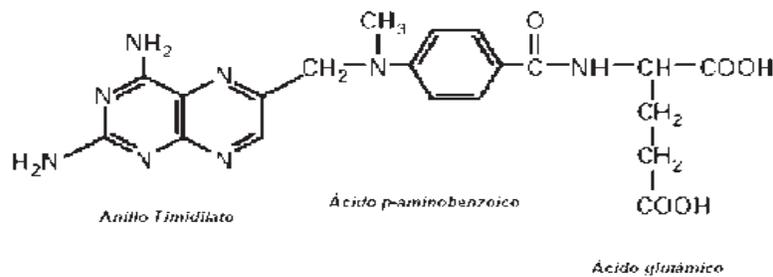


FIG. I ESTRUCTURA QUIMICA DEL MTX

Nombre químico: N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil] metil amino] benzoil] -L-ácido glutámico.

El metotrexate (MTX) ha sido uno de los fármacos antineoplásicos más estudiados hasta la actualidad, siendo de importancia conocer sus características principales y forma de actuar en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), sus estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos dirigidos a la optimización de esquemas de dosificación han sido de gran importancia en los recientes avances de la terapia antineoplásica y se han traducido en una mayor supervivencia de los pacientes con esta patología. [1,3]

El MTX tiene su origen a mediados de los años cuarenta del siglo XX, cuando el Dr. Sídney Farber del Hospital de niños de Boston estudiaba el efecto del ácido fólico en la LLA infantil. El Dr. Farber en colaboración con el Dr. Y. Subbarao y su equipo de investigación habían conseguido sintetizar por primera vez en 1946 ácido fólico, con lo cual posteriormente sintetizaron el anti-folato, que más tarde se conocería como MTX. [2]

Con la utilización de este como antineoplásico en los años 60's se reportó 20% de sobrevida, este porcentaje se incrementó a 30% en los 70's, 50% en los 80's, y en la actualidad es del 70 % al 80% en leucemias; por lo que se considera que el MTX marcó el comienzo de la quimioterapia en oncología. [2,3]

Actualmente sus aplicaciones terapéuticas son muy variadas: en enfermedades como: psoriasis, artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular. Enfermedades neoplásicas dentro de las cuales se encuentran: coriocarcinoma, corioadenoma destruens, cáncer de mama, cánceres epidermoides de cabeza y cuello, micosis fungoides (linfoma cutáneo de células T), cáncer de pulmón, linfoma No-Hodgkin, osteosarcoma, leucemia meníngea y leucemia linfoblástica aguda (LLA).^[4,26,27]

La mayoría de los avances realizados en la identificación de tratamientos curativos para tratar la LLA infantil, así como los parámetros que pudieran influenciar tanto la respuesta al MTX como el mecanismo que genera dicha respuesta se han logrado por medio de descubrimientos realizados por investigadores y probados en ensayos clínicos aleatorios cuidadosamente controlados.

En el año de 1994 a cargo de Relling milivoltio, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, portamira JH, Pui CH, en el Hospital de Investigación de los Niños del St. Jude, Memphis se realizó uno de los primeros estudios en el cual se identificaron las variables clínicas que influyen la disposición de MTX que, cuando está modificada, puede reducir la frecuencia de las concentraciones de riesgo elevado y de la toxicidad por MTX.

Después del tratamiento a alta dosis, la eliminación retrasada de MTX es un problema importante porque hace necesario un rescate creciente con otro medicamento como leucovorin y la hospitalización adicional para la hidratación y la alcalinización urinaria, medidas que son necesarias para contrarrestar la acumulación de MTX y así disminuir la probabilidad de intoxicación.

Lo que hacía necesario identificar los factores asociados a las concentraciones de riesgo elevado de MTX en plasma y a toxicidad. Una vez que fueron determinadas en 134 niños tratados con uno a cinco cursos de altas dosis de MTX para LLA. Estas concentraciones de riesgo elevado, la toxicidad (generalmente mucositis leve) y el retraso de la siguiente administración de quimioterapia ocurrieron en 106 (22%), 123 (26%) y 66 (14%) respectivamente. Las concentraciones de riesgo elevado fueron asociadas a un pH urinario bajo, emesis, separación baja de MTX y al uso de antieméticos durante la infusión de MTX. Las toxicidades clínicas y el retraso de la siguiente remisión de quimioterapia son más comunes debido a la mielosupresión con altas concentraciones de MTX a las 42 hrs. a pesar del rescate creciente con Leucovorin. Sin embargo, con rescate individualizado ningún paciente desarrollo toxicidad peligrosa para la vida. Un régimen más agresivo de hidratación y alcalinización para los cursos subsecuentes redujo la frecuencia de la toxicidad disminuida hasta el 11% de los cursos.^[5]

Se hace necesario entonces conocer las implicaciones patológicas de la LLA. Las leucemias agudas se caracterizan por una acumulación de células inmaduras en medula ósea, predominantemente blastos. Suele ser de inicio súbito y el curso de la enfermedad es corto, de no lograrse una remisión, el paciente fallece a los pocos meses después del diagnóstico. Los síntomas varían según el tipo de leucemia, pero dentro de ellos pueden ser mencionados la astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, dolores osteoarticulares, hepatomegalia y esplenomegalia.

La leucemia es una enfermedad maligna, progresiva, producida por la proliferación desordenada de una célula de origen hematopoyético a nivel de medula ósea. Estas células proliferan y reemplazan a los elementos normales en todas las regiones de la medula, invaden el tejido linfoide (ganglios) y la sangre periférica pudiendo así llegar a todos los tejidos. Dependiendo de su agresividad y el grado de diferenciación de las neoplasias, la leucemia se clasifica en dos tipos principales, aguda y crónica.

En la LLA, las células linfoblásticas pierden su capacidad para madurar y especializarse en su función. Estas células se multiplican rápidamente y reemplazan las células normales. La persona se vuelve susceptible al sangrado e infecciones dado que las células sanguíneas normales se reducen en número.^[6]

Las características clínicas principales son fatiga, palidez, aparición de purpura petequiral, dolores óseos o artralgias, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, granulocitopenia absoluta e hipereosinofilia. En la LLA, las células anormales se pueden acumular en el sistema nervioso central provocando dolores de cabeza y vómitos. La mayoría de los casos parece no tener una causa aparente; sin embargo, se cree que la radiación, algunos componentes químicos como el benceno, contribuyen a la inducción de la leucemia. La enfermedad también puede ser causada por alteraciones cromosómicas y/o daños genéticos adquiridos (no heredados) en el DNA de las células en desarrollo dentro de la medula ósea. Dando como resultado el crecimiento incontrolado y la acumulación de células llamadas “blastos leucémicos”, que no funcionan como las células sanguíneas normales y el bloqueo de la producción de las células normales en la medula, lo que resulta en una pancitopenia.^[7]

Los fármacos más utilizados en las distintas fases del tratamiento de LLA son: en fase de inducción: prednisona, la vincristina, un antraciclico como daunorrubicina, o dexorrubicina y la L-asparginasa, con ellos se puede obtener una remisión hasta del 92%. En la fase de consolidación se usan medicamentos como Ara-C, 6 Mercaptopurina y ciclofosfamida, lo que mejora la duración media de la remisión a 23 meses y una sobrevida del 30%. El mantenimiento convencional con 6-mercaptopurina y MTX. La profilaxis en Sistema Nervioso Central (SNC) es necesaria ya que reduce las recaídas a menos de 5% y de no llevarse a cabo, estas se reportan en un 21 a 50%. Se utilizan 15mg de MTX intratecal a dosis total, más 4mg de dexametasona intratecal a dosis total, 2 veces por semana.

El trasplante de medula ósea en la LLA queda reservado después de la segunda remisión, o en primera remisión en aquellos pacientes con citogenética de alto riesgo como es la translocación(9;22). [7,8]

“La Leucemia Linfoblástica Aguda es la consecuencia de una proliferación clonal incontrolada de las células progenitoras linfoides inmaduras bloqueadas en un punto de su diferenciación (FIG II). Esto debido a falla en los mecanismos de control negativo del crecimiento, por mutaciones en los genes reguladores, con proliferación desordenada e inhibición de la apoptosis, con invasión de MO”. [6,9]

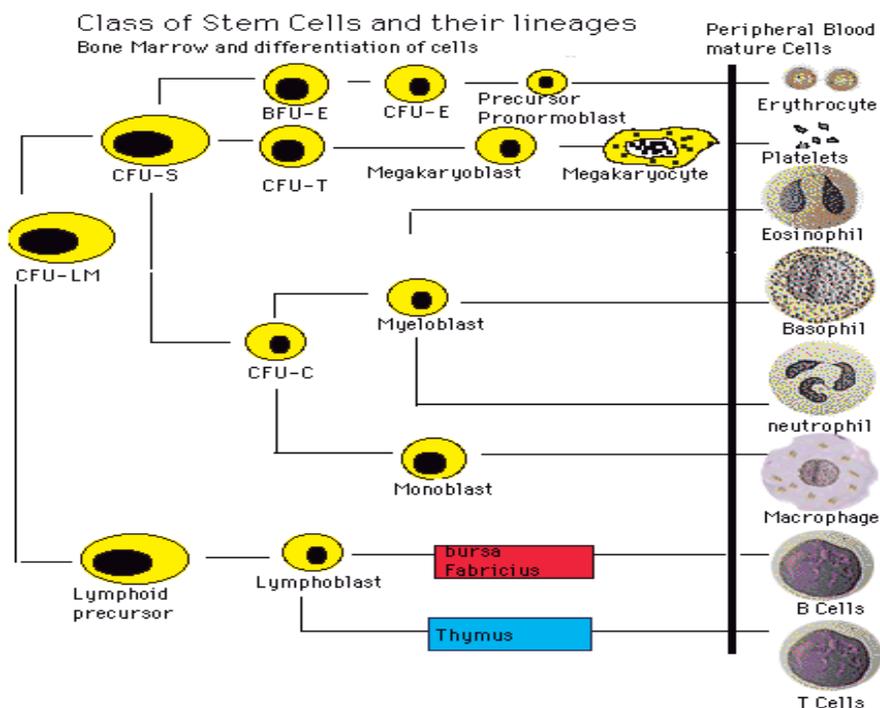


FIG II. CLASES DE CELULAS PROGENITORAS Y SUS LINAJES

FACTORES	LLA
Factores aceptados	Masculino 2-5 años Sx Down (15%) Neurofibromatosis tipo I Sx Bloom (estatura corta, eritema telangiectasico fotosensitivo) Sx Schwachman Ataxia- telangiectasia
Factores sugestivos	Macrosomía al nacer Historia de pérdidas fetales

CUADRO I FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LEUCEMIA

Otros de los factores de riesgo asociados a leucemia son: infecciones virales, Oncovirus los más relacionados con la fisiopatología oncogénica son el HTLV-1 (The human leukemia-lymphoma virus), los virus Epstein Barr (para Linfoma de Burkitt y para LLA L3).

La manera más adecuada y aceptada de clasificación para LLA es la clasificación MIC (morfológica, inmunológica y citogenética)

La OMS clasificaba la leucemia linfoblástica de células B como "leucemia linfoblástica de células B precursoras"; esta es la terminología más acertada sobre la LLA infantil para distinguirla de la LLA de células B maduras, que ahora se llama leucemia de Burkitt y que exige un tratamiento distinto del administrado para la LLA de células B precursoras.

De acuerdo a las características morfológicas de los linfoblastos leucémicos, se reconocen 3 variantes de la enfermedad que van desde L1 hasta L3

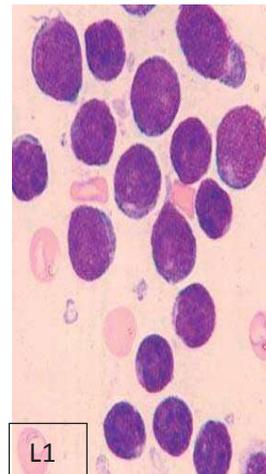
CLASIFICACION DE LLA DE ACUERDO A LA MORFOLOGIA

La clasificación Franco-Americana-Británica (FAB), es una clasificación citomorfológica de los linfoblastos en médula ósea.

La LLA tipo L1:

Blastos pequeños, del tamaño de 2 linfocitos, escaso citoplasma, cromatina fina abierta, nucléolos, apenas visibles, núcleo redondo, relación núcleo-citoplasma alta.

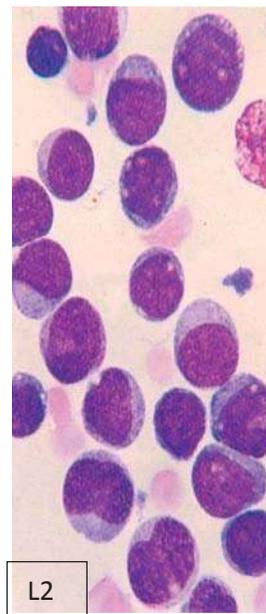
Es la más común en la población pediátrica con un periodo de presentación de tres a siete años. El compromiso infiltrativo extramedular es moderado incluyendo adenopatías y hepatoesplenomegalia; por lo general se asocia con inmunofenotipos pre-B y por lo tanto, con buena respuesta al tratamiento, buen pronóstico y con la tasa de curación más alta.



La LLA tipo L2:

Blastos grandes y heterogéneos, con abundante citoplasma, núcleos, irregulares, cromatina abierta, nucléolos visibles.

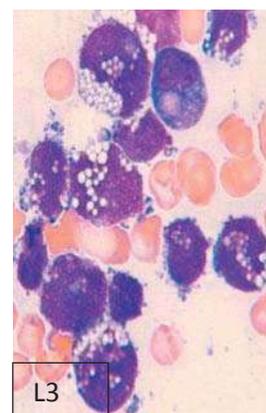
Es la segunda en frecuencia; por lo general se presenta en el sexo masculino y por arriba de los diez años de edad. En términos generales es una leucemia de evolución más aguda. Puede condicionar una verdadera urgencia oncológica, ya que se presenta con adenopatías masivas en mediastino anterior y superior con la consecuente producción de un síndrome de compresión de vena cava superior e insuficiencia respiratoria aguda. Además se asocia frecuentemente con cuentas iniciales de leucocitos por arriba de los 50 000 /mm³, infiltración al sistema nervioso central y alteraciones renales con hiperuricemia, elevación de la deshidrogenasa láctica. Así mismo se puede acompañar de acidosis láctica. Se asocia frecuentemente con inmunofenotipo T y es en ocasiones difícil de efectuar el diagnóstico diferencial con el linfoma linfoblástico de mediastino.



La LLA tipo L3:

Blastos grandes y homogéneos, cromatina fina, nucléolos prominentes, abundante citoplasma con presencia de vacuolización citoplasmica.

Se presenta por lo general en pacientes por abajo de los 12 años, indistintamente de cualquier sexo. Es la menos frecuente de las LLA. Es la leucemia con tiempo de generación celular más rápido. Se caracteriza por presentarse con grandes adenopatías sistémicas y hepato y esplenomegalia masivas. Puede producir infiltración



testicular al diagnóstico y menos frecuentemente infiltración al sistema nervioso central. Es una leucemia que se asocia por la citomorfología de los blastos, el inmunofenotipo B y la translocación t(8:14), t(8:22) y t(2:8), con el linfoma de Burkitt esporádico. [6,11]

Se requiere manifestar la diferenciación inmunológica de los precursores de leucocitos B, para ello existen proteínas en la membrana llamadas cúmulo de diferenciación (CD) que son moléculas marcadoras en la superficie celular, que reconocen ciertos anticuerpos, usadas para la identificación del tipo de célula, estadio de diferenciación celular y actividad de la misma. Son un sistema de antígenos de superficie celular de los leucocitos humanos. Durante su maduración y diferenciación, los linfocitos inmaduros van recibiendo en su superficie una serie de receptores inmunitarios que van apareciendo a modo secuencial conforme progresa la maduración y luego la diferenciación de los linfocitos. Se les denomina marcadores de *diferenciación* pues le dan a la célula linfocítica componentes fenotípicas únicas del estadio de diferenciación en que estén.

Existe otras técnicas para optimizar la diferenciación de células B como es la técnica con peryodico de schiff (PAS), positiva para los precursores de linfocitos L1 y L2 (pro-B, pre-B inmaduro y pre-B) y negativa para LLA-B (tipo Burkitt).

CLASIFICACION INMUNOFENOTIPICA DE LA LLA

- a) **LLA de células B precursoras:** la LLA de células B precursoras, definidas por la expresión citoplásmica CD79, CD19 y otros componentes como la enzima Desoxirribonucleotidil-transferasa terminal (TDT), representan de 80 a 85% de los casos de la LLA infantil. Aproximadamente 90% de la LLA de células B precursoras expresan el antígeno de superficie CD10. La ausencia de CD10 se relaciona con reordenamientos de un gen (el gen *MLL* particularmente el t(4;11)), y un desenlace precario. No resulta claro si la negatividad de CD10 tiene alguna significación pronóstica independiente en ausencia de un reordenamiento del gen *MLL*.

- b) **Subtipos inmunológicos de la LLA de células B precursoras:** hay tres subtipos principales de LLA de células B precursoras:

1.- LLA Pro-B negativa para CD10, TDT (+)

Aproximadamente 5% de los pacientes tienen un inmunofenotipo Pro-B. El

inmunofenotipo Pro-B es el que se observa más comúnmente en lactantes pequeños y a menudo se relaciona con un desplazamiento t(4;11).

2.- LLA Pre-B con presencia de. CD19, CD20, CD22, CD79 Y TDT (+)

Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes de LLA de células B precursoras tienen el inmunofenotipo común de células B precursoras y gozan del mejor pronóstico.

Las células leucémicas de los pacientes de LLA pre-B el 25% presentan el desplazamiento t(1;19).

3.- B madura; Aproximadamente 4% de los pacientes presentan leucemia de células B maduras (expresión de Ig de superficie, generalmente con morfología L3 que también se llama leucemia de Burkitt. El tratamiento de la LLA de células B maduras se basa en el tratamiento del linfoma no Hodgkin y es completamente diferente del de la LLA de células B precursoras. Los casos poco frecuentes de LLA de células B maduras que carecen de Ig de superficie, pero que tienen morfología L3 también se deben tratar como la leucemia de células B maduras.[11]

CLASIFICACION POR INMUNOFENOTIPO		
Pro-B y Pre B inmadura	Pre-B	B madura
Tdt+ PAS + FAB L1, L2		Tdt - PAS - FAB L3
<p>CD19+ CD10 (-/+) CD22+ CD79+</p> <p>t(4; 11), t(9;22)</p> <p>hiperdiploidia</p>	<p>CD19+ CD10+ CD22+ CD79+</p> <p>t(1;19), t(9;22)</p>	<p>CD10- CD19+ CD20+ CD22+</p> <p>Translocaciones Burkitt; t(8;14) y t(2;8)</p>

CUADRO II CLASIFICACION IMUNOFENOTIPICA DE LA LLA

Las características generales de Leucemia Linfoblástica Aguda se muestran en el cuadro III.

PRESENTACION	LEUCEMIA AGUDA
Comienzo	Abrupto
Muerte	Meses
Edad Comienzo	Todas
Recuento Leucocitario	Elevado , Normal ó bajo
Aspectos de las células	Blastos
Neutropenia	Presente
Anemia	Presente
Plaquetas	Bajas
Organomegalias	Leve

CUADRO III. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PACIENTES CON LLA

Existen factores pronósticos en el mejoramiento de pacientes con LLA; se han clasificado las LLA en factores de riesgo alto y riesgo habitual, de tal manera que el pronóstico y el tratamiento de estos niños puedan ofrecerse de una manera coherente y con solidez.

Los factores de riesgo más sólidos para clasificar a los niños con LLA se muestran en el cuadro IV; se definen como pacientes de **riesgo habitual** a aquellos pacientes que al momento de su diagnóstico la cuenta de leucocitos está por abajo de $50\,000/\text{mm}^3$ sin presencia de blastos con edad por arriba de un año y por abajo de diez y que al administrar dosis adecuadas de prednisona se obtenga un porcentaje del 0% de blastos a los 14 días de iniciado el tratamiento concluyendo en remisión en menos de 28 días.

Desde el punto de vista puramente pronóstico se acepta que la LLA de riesgo habitual tiene una posibilidad de curación de aproximadamente 75 a 80%.

Los niños con LLA considerados de **alto riesgo** deben de cumplir con al menos una de las características indicadas (cuadro IV) para ser considerados

dentro de este grupo independientemente de la presencia de características de riesgo habitual (ósea que aunque cumplan con varias o todas las características de riesgo habitual, con la manifestación de una de las características de alto riesgo serán considerados pacientes de alto riesgo), se definen como pacientes de alto riesgo aquellos que al momento del diagnóstico presenten una leucocitosis por arriba de 50 000/mm³ con presencia de blastos, con edad por abajo de un año o arriba de diez años y que al ser administradas las dosis adecuadas de prednisona no alla cedido la presencia de blastos a los 28 días sin llegar a tener una remisión en este periodo de tiempo, se puede tener la presencia de translocaciones especialmente la t(9:22), la posibilidad de curarse es del 55 a 70%.^[12]

CLASIFICACION DE RIESGO EN PACIENTES CON LLA		
FACTORES	RIESGO HABITUAL	ALTO RIESGO
Dx (cuenta de leucocitos)	< 50,000mm ³	>50,000mm ³
INFILTRACION	sin masa mediastina	con masa mediastina
LCR	(-) blastos al Dx	(+) blastos al Dx
TRASLOCACION	t(11;22)	t(9;22), (1;14), (1;9), (9;11), (1;19)
INFILTRACION	Hígado/bazo < línea media	Hígado/bazo > línea media
EDAD	1-10 años	< 1 > 10 años
SEXO	Indistinto	
INDICE DE DNA	> 1.16 / > 1.6	< 1.16 / >1.6
REPLICACION CELULAR	Hiperdiploidia	Hipodiploidia
RESPUESTA A PREDNISONA	<día 14 = 0% blastos	> día 28 = (+) blastos
REMISION	<día 28	>día 28

CUADRO IV. FACTORES DE ALTO RIESGO Y RIESGO HABITUAL EN PACIENTES CON LLA

Los pacientes sujetos a las condiciones anteriores tienen una mayor predisposición a desarrollar niveles de MTX elevados o prolongados, el monitoreo de los niveles séricos del fármaco se hace necesario para poder reducir significativamente la toxicidad y mortalidad con este antineoplásico e impedir o disminuir procesos patológicos como, ascitis, obstrucción del tracto gastrointestinal, deshidratación, aciduria, deterioro de la función renal; el método para monitorear las concentraciones de MTX varía de institución a institución, el cual puede incluir la valoración de la declinación de las concentraciones séricas de MTX a las 12, 24 y 48 hrs. ó en casos de concentraciones elevadas persistentes se determina la concentración a las 72 horas de terminada la dosis infundida vía intravenosa.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DEL METOTREXATRE

Al comprender las características generales de los pacientes con LLA, es indispensable entonces entender plenamente como es que actúa a nivel molecular el MTX en el organismo.

Para ello es necesario comenzar por comprender el funcionamiento del ácido fólico; este es necesario para el crecimiento celular ya que es utilizado como acarreador de grupos carbono necesarios en la síntesis de nucleótidos purínicos y timidínicos, que son indispensables en la síntesis del ADN requerido para la replicación celular.

El uridilato (dUMP) es el precursor necesario para la biosíntesis del nucleótido de timidina (dTMP). [13]

Para que esta síntesis se pueda llevar a cabo se requiere la conjunción de varias moléculas y enzimas para que se realicen una serie de reacciones que a continuación se describen:

El dUMP es convertido a dTMP por la acción de la enzima timidilato sintasa. El grupo metil es donado por N^5, N^{10} -metileno-THF, la enzima timidilato sintasa actúa sobre el tetrahidrofolato (THF) para ser convertido a dihidrofolato (DHF). Para que la reacción de la timidilato sintasa continúe, el THF debe ser regenerado desde DHF; esto se logra a través de la acción de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) una enzima que requiere una molécula de dinucleótido de nicotinamida-adenina fosfato (NADPH). El THF entonces es convertido a N^5, N^{10} -THF por la acción de la enzima serina hidroximetil transferasa que le transfiere un grupo metileno de una molécula de serina y esta es convertida en una molécula de glicina por la pérdida del grupo metil, (fig. inferior). [1,14]

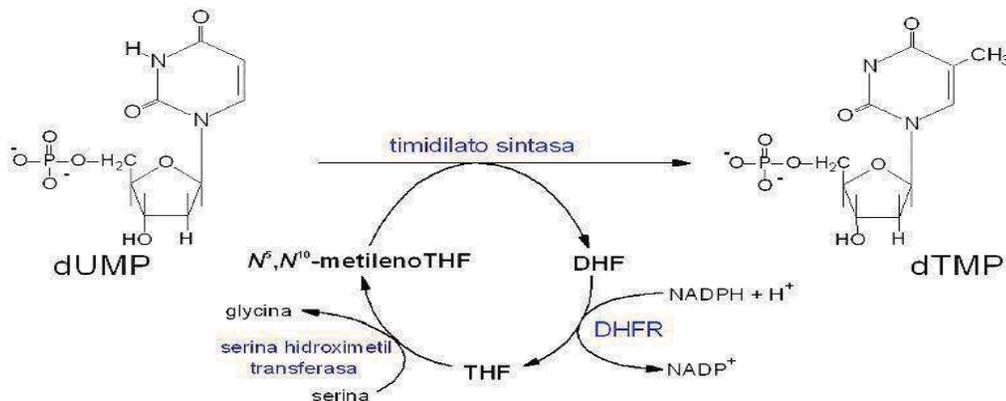


FIG. III. MECANISMO DE REACCION PARA LA CONVERSIÓN DE DTMP A PARTIR DE DUMP.

La estructura molecular del THF contiene un resto 2-aminopteridin-4-ona que se oxida y reduce durante la conversión de dUMP a dTMP. (FIG IV)^[16]

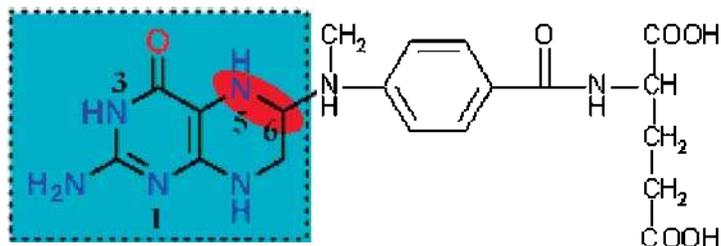


FIG. IV ESTRUCTURA MOLECULAR DE THF SEÑALANDO EL RESTO DE 2-AMINOPTERIDIN-4-ONA.

El DHF se reduce con la ruptura de un enlace doble entre las posiciones 5 y 6 del resto de 2-aminopteridin-4-ona para la formación de THF; la dihidrofolato reductasa (DHFR) es la enzima encargada de llevar a cabo esta reducción (FIG V)

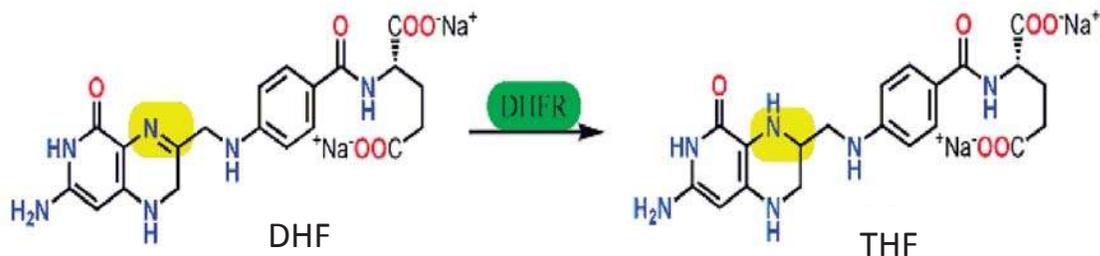


FIG. V REDUCCIÓN DE DHF A THF POR ACCIÓN DE LA ENZIMA DHFR

COMPARACIÓN DE MTX y FH4

La sustitución del grupo cetona en 4 por un grupo amino implica un aumento de la basicidad del anillo de pteridina y el cambio de un aceptor de puentes de hidrógeno por un dador (fig. VI). [14,16]

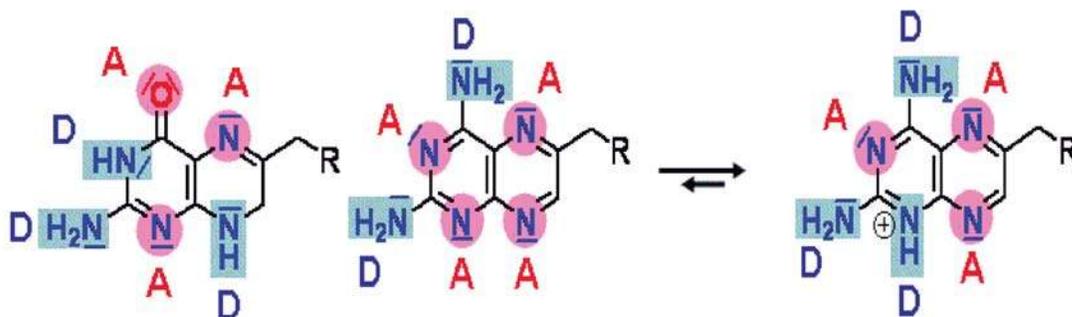


FIG VI. COMPARACIÓN ENTRE MTX Y THF

El patrón de dadores y aceptores de puentes de hidrogeno que resulta de la protonación en posición 1 del anillo de pteridina reproduce el que se observa en el ácido fólico, pero requiere que se una a la DHFR con el anillo de pteridina girado.

[14]



FIG VII. PATRON DE DONADORES Y ACEPTORES DE PUENTES DE HIDROGENO EN MOLECULAS DE MTX Y THF

EL SITIO DE INTERACCION DE LA ENZIMA DHFR

Las interacciones con la proteína son muy similares en ambos complejos, implicados numerosas moléculas de agua (fig. VIII)

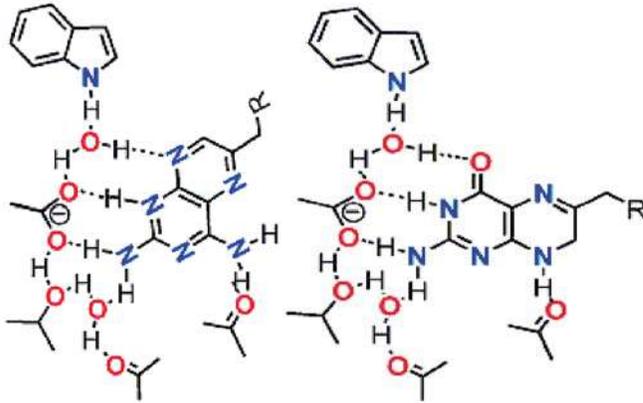


FIG VIII. FORMACIÓN DE COMPLEJOS, AL LADO IZQUIERDO COMPLEJO DHFR + THF, AL LADO DERECHO DHFR + MTX. LOS ÁTOMOS DE OXÍGENO DE LAS MOLÉCULAS DE AGUA SE MUESTRAN COMO ESFERAS ROJAS.

El metotrexate ejerce su efecto citotóxico por inhibición competitiva de la enzima dihidrofólato reductasa, a consecuencia de la similitud molecular que guardan entre ambas bloqueando el paso de reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato.

El metotrexate actúa específicamente en la fase S del ciclo celular ya que en esta es donde se lleva a cabo la duplicación del ADN y sus precursores (fig. IX).^[18]

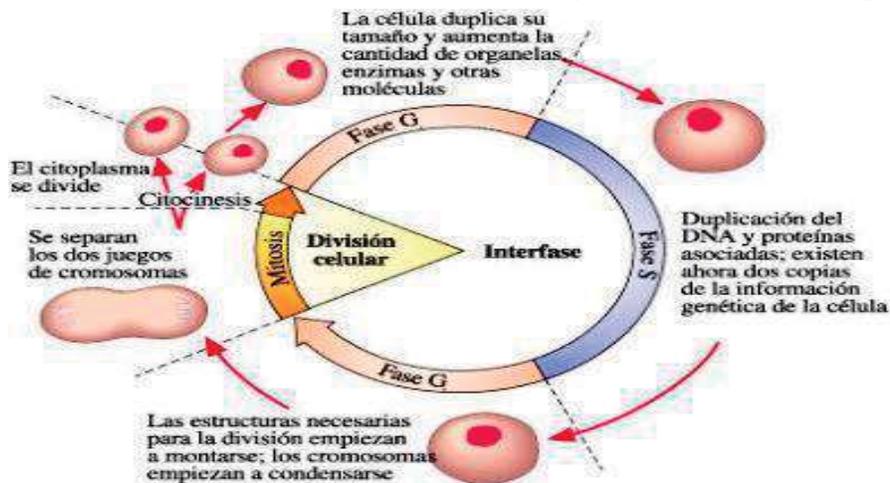


FIG IX. CICLO DE DIVISIÓN CELULAR

Con esto, nos damos cuenta de cómo el papel crucial de la DHFR en la biosíntesis del nucleótido de timidina le hace un blanco ideal para este agente quimioterapéutico.

La incidencia de la LLA ha permanecido constante en las últimas tres décadas y es el cáncer más común en niños comparada con otras leucemias como Leucemia Mieloide Aguda (LAM), Leucemia Granulocítica Crónica (LGC) FIG X, en el ámbito internacional constituye un verdadero problema de salud tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo.[17]

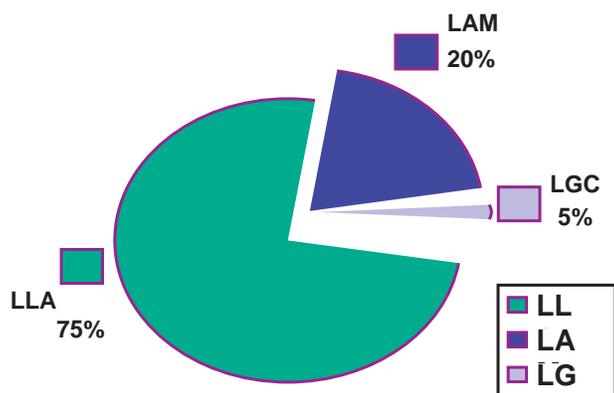


FIG. X. GRAFICA COMPARATIVA DE FRECUENCIA ENTRE DIFERENTES TIPOS DE LEUCEMIAS

La LLA ocupa una cuarta parte de todos los cánceres infantiles y cerca del 75% de las leucemias, tiene una incidencia de 3 a 4 casos por 100,000 niños, el pico de incidencia ocurre entre los 2 y los 5 años de edad; cuya incidencia es aproximadamente cuatro veces mayor que la de lactantes y casi diez veces mayor que la de adolescentes de 19 años.

El pronóstico para las niñas con LLA es ligeramente mejor que para los niños. Debido a las recaídas testiculares en los niños; asimismo, los niños también parecen tener un riesgo mayor de recaída de médula ósea y de SNC debido a factores que aún no se comprenden bien.

La incidencia de cáncer es 30% mayor en pacientes de raza blanca que en pacientes de raza negra, en contraste con niños de raza negra, los niños hispanos tienen mayor rango de LLA, sin embargo las tasas de supervivencia entre niños negros e hispanos han sido un poco más bajas comparadas con las de niños blancos.[11]

La LLA es más frecuente en China, Japón, Estados Unidos, Europa y muy probablemente México, si consideramos que la población de la república mexicana es de 110 millones de habitantes de acuerdo al último censo del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Información (INEGI) y de esta población 57% tiene menos de 18 años de edad situación que obliga al Sector Salud al planteamiento del cáncer infantil como un problema de salud nacional, esto por supuesto basado en que la incidencia de cáncer en menores de 15 años en México es 122 por millón por año. Actualmente la mortalidad por cáncer entre los 5 y 14 años de edad ocupa en México el segundo lugar, únicamente antecedida por accidentes; En este sentido es el padecimiento maligno más frecuente en la edad pediátrica.

En la República Mexicana aun cuando su prevalencia es prácticamente igual en todas las entidades federativas, se sospecha que existen ciertas áreas con mayor prevalencia que son el Distrito Federal, Puebla, Jalisco, Nuevo León. La explicación de esta observación es que en estas áreas existen grandes centros de concentración poblacional y de instituciones de tercer nivel de salud.[17,11]

En el año de 1995 publicaciones médicas por parte de los investigadores Bonelli M., Zucchetti M., Rebato A., Perlóngala V. del instituto de biología y genética (IBG) de Milán, quienes realizaron análisis farmacocinéticas de los niveles de metotrexate en suero trabajando ciclos de cuatro tiempos en intervalos de dos semanas de 5g/m² por 24 horas vía intravenosa en niños con LLA, en un total de 122 niños con hígado y función renal normal.

Concluyeron que: “La eliminación más rápida de MTX en los infantes, que se demuestran generalmente con el pronóstico peor sugieren que las dosis completas se podrán utilizar con seguridad para maximizar el efecto anti-leucémico sin un riesgo elevado de intoxicación”. [22]

Un año más tarde en el Hospital General de Massachusetts USA dirigido por Steven P. Treon y Bruce A. Chabner se realizaron análisis de pacientes infantes con altas dosis de metotrexate, exponiendo que en dicha institución se infunden de 3-15g/m² durante 6-24hrs del medicamento, donde llegan a concluir: “se debe realizar una supervisión rutinaria de las concentraciones del MTX en plasma pues este nos permitirá la detección temprana de la separación anormal ” y así disminuir y/o evitar efectos secundarios ocasionados por la acumulación inapropiada del MTX en el organismo, exponiendo una problemática en cuanto a la intoxicación por dicho fármaco, en ese mismo año una investigación sobre el MTX publicada por Rask C, Albertioni F, Schrøder H. y Peterson C. del Departamento de pediatría de

la universidad de Aarhus, Dinamarca comentan que la mucositis oral es un problema común después del tratamiento con metotrexate a alta dosis (HD-MTX). Siendo el propósito de dicha investigación identificar los factores asociados al desarrollo de mucositis en niños con LLA que no tenían ninguna eliminación retrasada del metotrexate (MTX) según los criterios convencionales, MTX en 42 horas < 1 mmol/L y en 66 horas < 0.2 mmol/L). Los estudios farmacocinéticos de MTX y del metabolito 7-hidroximetotrexate (7-OHMTX) en plasma y saliva fueron realizados en 13 niños tratados con HD-MTX (5-8 g/m² intravenoso sobre 24 horas para un total de 44 cursos). La mucositis oral fue evaluada según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.^[23]

Escala de la OMS para la evaluación de la mucositis oral

Grado de mucositis	0	1	2	3	4
	Ningún síntoma	Dolor y eritema	Eritema, úlceras, capacidad para comer una dieta sólida	Úlceras, eritema extenso, precisa una dieta líquida	Úlceras que imposibilitan la alimentación, precisa alimentación IV o por sonda

Corte mucositis oral ulcerosa

Corte mucositis oral severa

OMS= Organización Mundial de la Salud

¹World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. 1979;pp. 15-22.

CUADRO V. ESCALA DE LA OMS PARA LA EVALUACIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL

La concentración de MTX en saliva no demostró ninguna correlación con el desarrollo de mucositis. Los actuales criterios convencionales para las concentraciones de riesgo elevado de MTX pudieron necesitar ser reevaluados porque un alto porcentaje de pacientes todavía sufre de toxicidad oral a pesar de la eliminación “normal”. Suponen que un valor elevado entre las concentraciones simultáneas de 7-OHMTX y MTX en plasma puede ser un mecanismo posible de esta toxicidad oral “imprevisible”.

Para poder entender dichos eventos que se exponen en las publicaciones médicas antes mencionadas sobre la acumulación inapropiada del medicamento y razones por las cuales el paciente puede llegar a sufrir efectos secundarios manifestados en forma de una intoxicación del organismo por el MTX y su metabolito, nos es importante conocer acerca de las diferentes fases de la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento en el organismo:

ADMINISTRACIÓN Y ABSORCIÓN

El metotrexate se administra por vía oral, intravenosa, intramuscular o intratecal.

Aunque en pacientes con leucemia la absorción del metotrexate es muy variable, en pacientes pediátricos parece ser dependiente de la dosis. Cuando se administra por vía oral en dosis menores a 25 mg/m^2 se absorbe fácilmente en el tubo digestivo mediante un mecanismo de transporte activo con biodisponibilidad cercana al 60%. La absorción de dosis mayores de 80 mg/m^2 es significativamente menor, lo que podría deberse a un efecto de saturación. Para esta vía de administración se aplica una dosis por semana mediante una forma farmacéutica de tableta de 2.5 mg, debiéndose administrar de 2 a 3 tabletas en un solo día.

Cuando se administra mediante la inyección de una solución ya sea por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intratecal se hace en una concentración de $3\text{-}8 \text{ mg/m}^2$ dependiente de la superficie corporal del paciente. Será por un periodo de 6-24 hrs si se trata de la vía intravenosa. Por vía intramuscular, el metotrexate es bien absorbido alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en un plazo de 30 a 60 minutos. Por inyección intratecal el metotrexate pasa lentamente a la circulación general.^[27]

Para obtener la dosificación adecuada en cada paciente, se ha adjuntado como anexo la formula y nomograma del cálculo de la dosificación en niños.

DISTRIBUCIÓN

Los niveles séricos máximos se alcanzan en 1 o 2 horas. Después de su administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es aproximadamente de 0.18 l/kg (18% del peso corporal). El metotrexate compite con los folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares, en un proceso de transporte activo. En concentraciones plasmáticas mayores a 100 micromolar (100 μM), la difusión pasiva es la vía principal por la que se alcanzan concentraciones intracelulares efectivas.

Se une a proteínas del plasma en un 50 – 60% sobre todo la albumina; sin embargo las concentraciones plasmáticas pueden incrementarse mucho con el uso de otros fármacos que resulten ácidos débiles ya que desplazan al metotrexate de su unión a las proteínas y dentro de estos se incluyen: ácidoacetilsalicílico, tetraciclinas, cloranfenicol y/o sulfonamidas

El metotrexate no cruza la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra por vía oral o parenteral. Difunde lentamente por los fluidos del tercer compartimiento (efusiones pleurales, ascitis), debiéndose evacuar estas efusiones antes de la siguiente dosis. [24,25,27]

METABOLISMO

El metotrexate oral experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado lo que limita su biodisponibilidad y es metabolizado parcialmente por la flora intestinal; los alimentos retrasan su absorción y reducen las C_{max}

Por otras vías después de su absorción es objeto de biotransformación hepática e intracelular que lo transforma en sus formas poliglutamadas que pueden ser reconvertidas en metotrexate por acción de las enzimas hidrolasas. Estos poliglutamatos actúan como inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y de la timidilato-sintetasa. Pequeñas cantidades de poliglutamatos de metotrexate permanecen en los tejidos durante periodos prolongados. La retención y prolongada acción farmacológica de estos metabolitos activos varían en los diferentes tejidos, células y tumores, después este es biotransformado a pequeñas cantidades a 7-hidroximetotrexato cuya hidrosolubilidad es 3 a 5 veces mayor que la del compuesto original pero es potencialmente nefrotóxico.^[26,27]

ELIMINACIÓN

La vía principal de eliminación es la excreción renal, que se lleva a cabo por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa y depende tanto de la dosis como de la vía de administración. Tras la administración intravenosa, 80 a 90% de la dosis administrada se excreta sin modificación en el transcurso de 48 horas, principalmente en las primeras 8 a 12 horas. Ocurre excreción biliar limitada, menor a 10% de la dosis administrada y por las heces se excreta una cantidad pequeña.

Aunque las tasas de depuración del metotrexate son muy variables y por lo general disminuyen con dosis altas. Entre los factores causales de su toxicidad es importante la depuración lenta del fármaco. Las concentraciones de este medicamento en el plasma permanecen altas durante largos periodos en pacientes con eliminación lenta del metotrexate a raíz de deterioro de la función renal por lo que 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.

El potencial de toxicidad con regímenes de dosis altas o con retraso en la excreción de MTX disminuye con la administración de ácido folínico (Leucovorin) que es el análogo del tetrahidrofolato que puede inhibir el bloqueo enzimático ocasionado por el MTX si se administra en las primeras 48 hrs y durante la fase final de la eliminación plasmática de este. [28]

Al encontrar alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia del metotrexate, se presenta alguno o varios tipos de efectos adversos y tóxicos en el paciente, a continuación de presentan los efectos más comunes:

Gastrointestinal: aparición de vómito, diarrea (cuadro VI), estomatitis y mucositas (cuadro VII).

GRADO 0	No diarrea
GRADO 1	Aumento del número de deposiciones sin exceder 4 episodios/día
GRADO 2	Aumento del número de deposiciones entre 4-6 episodios/día, presentación nocturna
GRADO 3	Más de 7 deposiciones/día, incontinencia, signos de deshidratación, necesidad de hidratación intravenosa
GRADO 4	Signos de deshidratación severa con repercusión hemodinámica.

CUADRO VI. LA GRAVEDAD DE LA DIARREA DADA POR LOS CRITERIOS DE TOXICIDAD DE NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE).

GRADO 0	No mucositis
GRADO 1	Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas
GRADO 2	Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral.
GRADO 3	No es posible la ingesta oral
GRADO 4	Requiere soporte enteral o parenteral

CUADRO VII. LA GRAVEDAD DE LA MUCOSITIS DADA POR LOS CRITERIOS DE TOXICIDAD DE NCI (NATIONAL CANCER INSTITUTE).

Dichos efectos anteriores resultando en deshidratación, en estos casos se debe de interrumpirse el metotrexate hasta que el paciente se haya recuperado.

Hematológica: puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, leucopenia y/o trombocitopenia, el metotrexate debe continuarse sólo si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión severa.

Hepática: tiene potencial para hepatotoxicidad crónica. La toxicidad crónica puede ser potencialmente mortal, generalmente sobreviene después de su uso prolongado (comúnmente, de 2 años o más), y después de una dosis acumulativa total de por lo menos 1.5 g, la hepatotoxicidad parece incrementarse con la, obesidad, diabetes. Se observan frecuentemente anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático, después de la administración de metotrexate y generalmente no son razón para modificación del tratamiento.

Infección: Infecciones oportunistas potencialmente fatales, incluida la neumonía

por *Pneumocystis carinii*, puede ocurrir en la terapia con metotrexate.

Neurológica: leucoencefalopatía después de la administración intravenosa de metotrexate a pacientes que habían recibido irradiación craneoespinal.

Se ha reportado neurotoxicidad grave, frecuentemente manifestada como convulsiones generalizadas o focales con incremento inesperado de frecuencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que fueron tratados con dosis intermedia de metotrexato (1 g/m²). Los pacientes sintomáticos presentaron leucoencefalopatía en los estudios diagnósticos de imagen.

La leucoencefalopatía crónica también se ha reportado en pacientes que recibieron repetidas dosis altas de metotrexato, aun sin irradiación de cráneo.

Se ha observado un síndrome neurológico agudo transitorio en pacientes tratados con dosis altas de metotrexate. Entre las manifestaciones de este síndrome se pueden incluir comportamiento anormal, signos sensomotores focales y reflejos anormales. La causa exacta se desconoce.

Después del uso intratecal del metotrexate, puede clasificarse de la manera siguiente la toxicidad que sobre el sistema nervioso central (SNC) llega a ocurrir: aracnoiditis aguda química manifestada por cefalea, dorsalgia, rigidez de la nuca y fiebre; mielopatía subaguda caracterizada por paraparesia/paraplejía con afección de una o más raíces espinales; y leucoencefalopatía crónica manifestadas por ejemplo, confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones y coma. Esta toxicidad del SNC puede ser progresiva y fatal. Existe evidencia de que el uso combinado de metotrexate intratecal e irradiación craneal, incrementa la incidencia de leucoencefalopatía. Después de la administración intratecal de metotrexate, los signos de neurotoxicidad (irritación meníngea, paresias transitorias o permanentes, encefalopatía) deben ser monitoreados.

Pulmonar: síntomas pulmonares (por ejemplo, la tos seca sin producción de secreciones, fiebre, dolor torácico, disnea, hipoxemia e infiltrados en radiografía de tórax, o neumonitis no específica) pueden ser posibles indicadores de lesiones potencialmente peligrosas y precisan la interrupción del tratamiento e investigación minuciosa.

Renal: Las dosis altas de metotrexate, puede causar daño renal llevando a fallo renal agudo. Se recomienda la atención estrecha a la función renal, que incluya hidratación adecuada, alcalinización de la orina y medición de las concentraciones séricas de metotrexate y función renal.

Piel: Se han reportado reacciones dermatológicas graves, ocasionalmente fatales, incluyendo necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, y eritema multiforme durante la administración por días de metotrexate

oral, intramuscular, intravenoso o intratecal. [29]

La discontinuación del metotrexate no siempre resulta en recuperación completa

Las reacciones secundarias más frecuentes descritas son: anorexia, náusea, vómito, diarrea, estomatitis, supresión de la medula ósea, megaloblastosis, hepatotoxicidad, alopecia, exantema cutáneo, gastritis, hemorragia, se han reportado también alteraciones pulmonares incluyendo neumonitis intersticial y daño renal. Metotrexate ha demostrado en estudios en animales, tener efecto y embriotóxico; también en humanos se han visto alteraciones de la fertilidad con oligospermia y disfunción menstrual, durante y por corto periodo después de terminar el tratamiento. [7,30]

Un estudio publicado en el año de 1998 por el M.C. tozaino evalúa y compara la aparición de efectos adversos agudos luego de la infusión de MTX, incluido en diferentes dosis en 2 diferentes protocolos (2g/m² vs 5g/m² por ciclo), utilizados en el tratamiento de LLA en el pacientes pediátricos; 66 pacientes recibieron 264 ciclos de quimioterapia con HD- MTX, fueron estudiados entre enero de 1995 y febrero de 1997. Concluyendo que la dosis de MTX no influyó sobre la aparición de toxicidad hematológica, pero si sobre la aparición de efectos adversos en el tracto gastrointestinal y la función hepática. [30]

Continuando con la problemática de intoxicación por dicho fármaco a finales del año 2002 se publica artículo médico por Aquerreta I, Aldaz A, Giráldez J, Sierrasesúmaga L. Departamento de farmacia del Hospital de la Universidad de Navarra, Pamplona, España, donde se establece una relación entre la farmacocinética de HD-MTX y la toxicidad en niños de un departamento pediátrico de oncología, en el cual se valoran las concentraciones de MTX en las cuales los pacientes estarían en riesgo elevado para los efectos tóxicos, por medio de un estudio que incluyó a 37 pacientes que recibieron una dosis mediana de 4.87 g/m de MTX en una infusión de 4 horas.

Un aumento de 100 mmol/L en la concentración máxima de MTX significó un riesgo más alto del 12% de vomitar.

Un significativo retraso en la eliminación de MTX implicó un riesgo más alto de 5.76% de mucositis.

Un aumento de 1 mmol/L en la concentración de MTX, 24 horas después del final de la infusión condujo a un aumento del 43% en el riesgo de la toxicidad renal.

“El análisis de la HD-MTX relación farmacocinética/farmacodinamia de MTX a la toxicidad los condujo a las ecuaciones capaces de predecir toxicidad que son fácilmente aplicables a la práctica diaria. 24hrs >3.5 mmol/L MTX fue confirmado

como indicador de riesgo elevado de la toxicidad, también se consideraba un factor de referencia la relación entre la concentración del metotrexate del suero y la separación de la creatinina [31], lo cual fue descartado hasta el mes de julio del 2004 por el grupo de investigación a cargo de Joannon P, Oviedo I, Campbell M, Tordecilla J. que laboran en el Hospital Roberto del Río y la universidad de Chile, Santiago, Chile, ya que realizaron un análisis al respecto, donde se compara la dosis del rescate del leucovorin administrada a los pacientes basados en la separación de la creatinina, con la que está calculada según niveles de MTX en suero, y determina la toxicidad relacionada con el fármaco. Seleccionaron al azar a treinta niños con LLA del non-B de riesgo elevado. Los resultados obtenidos sugieren que la separación de la creatinina no es un buen parámetro para calcular rescate con leucovorin. La toxicidad relacionada con MTX en este grupo de pacientes que recibían una dosis de 1 o 2 g/m² (2) y rescatados con leucovorin sin la supervisión de niveles del suero MTX era aceptable. [32]

Xu W, espiga Y, Shi S, Yang S del hospital de los niños de Zhejiang de Hangzhou, China, observaron la morbilidad de la eliminación retrasada de HD-MTX en niños chinos con LLA y las toxicidades ocasionadas por dicho retraso.

Alistaron a un total de 121 niños con diagnóstico de LLA en terapia con HD-MTX, dividieron a los pacientes en grupos en base a la dosificación (3 g/m² contra 5 g/m²) con duración de la infusión 24hrs. El índice de MTX fue utilizado para determinar la intensidad del rescate de folinato de calcio y la toxicidad fue evaluada según criterios de grado de mucositis de la Organización Mundial de la Salud antes mencionados. Como resultado obtuvieron que la morbilidad total de la eliminación atrasada era 12.1% en un total. En el grupo de pacientes con 3g/m², los niños con la eliminación retrasada tenían daño oral más severo de la membrana mucosa que aquellos sin la eliminación retrasada, y aplazamiento de la quimioterapia siguiente. No se encontró ninguna diferencia significativa en la morbilidad de la eliminación retrasada entre los grupos con dosis de 3g y 5g, el único efecto nocivo mayor en el grupo con la dosis de 5g era gastrointestinal con respecto al grupo con dosis de 3g. La intensidad del rescate del grupo con dosis de 5g sin la eliminación retrasa era más baja que la del grupo con dosis de 3g.

Llegando a concluir:

- 1.- A altas dosis de metotrexate con 5 g/m² es tan seguro como 3 g/m² bajo la hidratación y alcalización adecuadas. La infusión a las 24hrs es óptima.
- 2.- La dosificación individualizada es necesaria. [33]

En el año 2008 los investigadores Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, Kaji H, Egawa T, Chayama K, Morishima T, Kitamura Y, Sendo T, Gomita Y, Teshima D., del Departamento de Farmacia Clínica en la Escuela de Farmacia de la Universidad de Shujitsu en Okayama Japón, llevaron a cabo la evaluación de la

relación entre la concentración en suero de MTX y la ocurrencia de mucositis oral en los infantes con LLA, se intenta clarificar la relación entre la exposición de MTX y la lesión a los queratocitos usando un estudio in vitro.

Se trataron 49 pacientes según la asociación de Japón del protocolo LLA infantil. En donde se aplicó un tratamiento con altas dosis de MTX (3g/m² vía intravenosa durante 24hrs), el estudio demuestra que: “la lesión de la célula fue relacionada con la duración de la exposición de MTX más que con una alta concentración de este fármaco” y que “no hay relación significativa entre la concentración del metotrexate y la mucositis” esta última conclusión en desacuerdo con La universidad china de Nethersole de Hong Kong, nos expone en ese mismo año una publicación en medline (pubmed) que la mucositis oral es una toxicidad importante asociada a terapia de HD-MTX) en el tratamiento de niños con LLA. Este estudio investigó las asociaciones entre la concentración del plasma de MTX en 42hr y 66hr, compararon 11 niños con mucositis oral del grado 2 con 17 niños de control de la misma edad sin complicación, el diagnóstico y la dosificación de MTX. Los resultados indicaron que los niños con el MTX 42hr ≥ 1.0 micromol/l tenían probabilidades del 43% de desarrollar mucositis oral en comparación con el grupo referente de los niños que tenían MTX 42hr < 1.0 micromol/l. Los niños con MTX 66h ≥ 0.2 micromol/l tenían de 82% de desarrollar mucositis oral en comparación con el grupo referente de los niños que tenían MTX 66hr < 0.2 micromol/l. Finalmente, los niños con náusea / vomito tenían un riesgo elevado de desarrollar mucositis oral en comparación con el grupo referente. En conclusión, los resultados en este estudio preliminar proporcionan la ayuda para la hipótesis que el riesgo de mucositis oral está asociado a la concentración en plasma de MTX en 66hr con o sin náusea/ vomito.^[34]

Las HD-MTX con rescates de leucovorin se han utilizado como estrategia terapéutica en oncología por más de una década. La administración de HD-MTX da lugar a las concentraciones en plasma de la droga sin toxicidad significativa del anfitrión, a condición de que se supervisen los niveles de MTX en plasma y los rescates con Leucovorin sean administrados correctamente. La premisa original del rescate con Leucovorin era que la disposición del folato reducido a las células normales evitaría el bloque metabólico producido por MTX y permitiría la reasunción de la síntesis de la DNA, aunque la selectividad terapéutica presumida del leucovorin todavía no se ha explicado adecuadamente, este régimen de tratamiento bien conocido pero mal entendido debe seguir siendo un tema de la investigación clínica más bien que una parte de práctica clínica rutinaria.

La información anterior nos confirma si, realmente sabemos ¿Por qué, cuándo y cómo se deben aplicar dichas medidas después de la administración de HD-MTX en oncología pediátrica?^[35]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se cuenta con un alto índice en cuanto al número de casos de intoxicación por MTX en pacientes pediátricos LLA en el área de oncología del Hospital Infantil de Morelia (H.I.M.) “Eva Samano de López Mateos”.

Existen características predisponentes para el desarrollo de intoxicación por MTX como es la acumulación supraterapéutica del medicamento, problemas nutricionales, características de eliminación lenta, pacientes susceptibles a mielosupresión severa, dichos factores producen efectos tóxicos en el paciente que van desde síntomas gastrointestinales (nauseas, vómito, diarrea, mucositis), problemas hematológicos (leucopenia, supresión de la hematopoyesis), problemas renales, hasta problemas neurológicos con lo cual disminuye la calidad de vida del paciente e incluso ocasionarle la muerte por lo que es necesario identificar todas y cada una de las características de dichos pacientes con la finalidad de intervenir adecuadamente y en tiempo para evitar la intoxicación por MTX sin sacrificar el efecto terapéutico por lo que también es necesario ver las concentraciones terapéuticas y con ello decidir las dosis a las que un paciente logra dicho efecto entre ciclos de quimioterapia.

JUSTIFICACION

La incidencia de LLA en la población pediátrica es la 1ª causa de cáncer a nivel mundial, así como en nuestra población, parte del esquema de tratamiento en distintas fases para los pacientes del H.I.M. “Eva Samano de López Mateos” es el MTX.

Se requiere estandarizar la toma de decisiones de manejo del medicamento en base a su concentración sérica, eliminación y rango de seguridad, para abatir el porcentaje de intoxicaciones, sin sacrificar el efecto terapéutico. El establecimiento de dichos estándares estará basado en un protocolo de administración de dosis de MTX establecido en función de la determinación de los niveles séricos del medicamento y permitiría mejorar la calidad de vida así como disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Con ello se pretende disminuir significativamente la frecuencia de incidencia de pacientes pediátricos de que presenten intoxicación por la administración de MTX.

Para todo ello se cuenta con los recursos humanos y los medios necesarios para la realización de la investigación que tendrán un impacto en beneficio en los distintos aspectos mencionados.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL:

Detectar y pronosticar la intoxicación por metotrexate en pacientes con LLA infantil, mediante un protocolo basado en directrices de manejo de dosis de MTX, sin sacrificar efecto anti-leucémico del medicamento.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Conocer la frecuencia de la LLA por grupo de edad, sexo, inmunofenotipo y el riesgo de la enfermedad hematológica.
2. Identificar factores de riesgo de intoxicación por MTX
3. Describir la concentración sérica y de eliminación del metotrexate.
4. Estimar la frecuencia de intoxicación por metotrexate por edad y sexo.
5. Demostrar incremento de los días de estancia de los pacientes intoxicados.

HIPOTESIS

La identificación temprana de los factores predisponentes por parte del paciente y el valor obtenido por encima del rango terapéutico de los niveles séricos del MTX permitirá analizar datos de intoxicación por uso del medicamento facilitando la elaboración de un protocolo basado en dichos niveles que permitiría establecer que:

“A un tiempo específico detectar una determinada concentración serica del medicamento es un dato certero de que se trata de una intoxicación por MTX”, pero sobre todo permitirá la toma de decisiones terapéuticas para evitar dichos eventos.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de tipo prospectivo, analítico, experimental, longitudinal.

UNIVERSO DE ESTUDIO

100 pacientes con diagnóstico de LLA infantil con inmunofenotipo Pro-B, Pre-B inmaduro temprano, Pre-B y B madura, que recibieron dosis de MTX dentro del Hospital Infantil de Morelia, Michoacán.

Tiempo de realización: julio 2009 a julio 2010

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con LLA infantil de inmunofenotipo B.

Pacientes que cuenten con el expediente completo.

Pacientes que vayan y/o hayan recibido terapia con MTX a altas dosis.

Pacientes a los que se les toman niveles terapéuticos de eliminación renal y eliminación completa a partir de julio del 2009 hasta julio 2010 atendidos en el H.I.M.

Pacientes de alto riesgo o riesgo habitual.

Pacientes sin patologías preexistentes.

Pacientes a los cuales se les realizaron las tomas de muestra en el tiempo indicado supervisado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con LLA infantil con sobrepeso

Pacientes que no sean menores de 15 años

Pacientes con patologías agregadas (problemas renales, etc.)

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes con ciclos otorgados incompletos.

Pacientes que hayan abandonado el tratamiento.

VARIABLES DEL PROCESO

Alto riesgo.- se define así cuando la cuenta de leucocitosis se encuentra por arriba de 50 000/mm³, por abajo de un año o arriba de diez años de edad, o bien con alteraciones en la replicación celular.

Biodisponibilidad.-a proporción de la droga administrada que llega al sitio de acción. Está regulada por la vía de administración, la absorción, la concentración sérica, la unión a proteínas séricas y el paso de la droga al sitio en que se necesita.

Concentración sérica.- entiéndase como la concentración que se encuentra presente de alguna sustancia en el plasma del cuerpo.

Farmacocinética.- rama de la Farmacología que se ocupa de aquellos procesos a los cuales un fármaco será sometido en su paso por el organismo desde que el fármaco es administrado por primera vez hasta su total eliminación del cuerpo.

Farmacodinamia.- es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo. Dicho de otra manera: el estudio de lo que le sucede al organismo por la acción de un fármaco. Desde este punto de vista es opuesto a lo que implica la farmacocinética: lo que le sucede al fármaco por la acción del organismo.

Farmacovigilancia.- es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos, o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos.

Intoxicación.- cuando se presentan conjunto de signos y síntomas producidos por la acción de un tóxico en este caso el metotrexate, introducido en el organismo humano de forma accidental o voluntaria.

Predisposición.- en medicina se considera como la tendencia ya sea heredada o adquirida a presentar y/o manifestar signos y síntomas de algún síndrome, enfermedad o intoxicación.

Riesgo habitual.- Se define como riesgo habitual cuando la cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico está por abajo de 50 000/mm³ y con edad por arriba de un año y por abajo de diez años, acompañado de alteraciones en la replicación celular como en el caso de la t(11;22)

Seguimiento.- paciente que se encuentra en observación ante un tratamiento medico.

ASPECTOS ETICOS

Este trabajo fue el resultado de un estudio con carácter prospectivo, experimental, en el cual se cuenta con el consentimiento y anonimato de identidad de los pacientes, en la toma de muestras no se pone en riesgo a los pacientes. Todo procedimiento fue realizado bajo los principios bioéticos.

Los resultados tendrán como finalidad bases académicas, reportes estadísticos regionales y nacionales para proyectos de trabajos en congresos, dicho trabajo cual será evaluado por miembros de la comisión y ética del Hospital Infantil de Morelia.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

El presente trabajo fue realizado y evaluado por personal que se encuentra laborando dentro del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” y profesores de la Facultad de Químico Farmacobiología.

El personal administrativo del área de oncología se encargara de recabar la lista de pacientes con diagnóstico de LLA de células B y los expedientes clínicos de estos pacientes oncológicos que se encuentran dentro del programa de gratuidad a partir de febrero del 2006.

Los análisis de los resultados obtenidos, así como la elaboración de las conclusiones de este trabajo serán por parte del p.Q.F.B. Jaime Garcia Cabrera practicante del laboratorio de clínico del Hospital Infantil de Morelia.

Asesoría de los resultados y conclusiones de este trabajo por parte del Dr. Misael Herrejón Carmona del servicio de oncología pediátrica, así como la co-asesoría en la organización del proyecto de tesis por parte del Dr. Luis Martínez Toledo

Autorización del mismo por parte de la comisión de investigación y ética médica del Hospital Infantil de Morelia.

METODO DE SELECCIÓN DE PACIENTES

En el periodo comprendido de julio 2009 – julio 2010, recibieron 144 pacientes con LLA infantil tratamiento de MTX entre 1.5 y 8gr/m² por vía intravenosa, de los cuales por orden alfabético se tomaron los primeros 100 pacientes (que en el momento se encontrara su expediente clínico), se obtuvieron sus datos personales (edad, sexo, Dx) para con estos realizar un análisis estadístico en cuanto a frecuencia.

En cada paciente se realizó un seguimiento basado en sus niveles séricos de MTX para detectar sus características farmacocinéticas y alteraciones que nos sugieran una predisposición a sufrir una intoxicación por el fármaco.

La determinación sérica se llevó a cabo en el laboratorio clínico del H.I.M. mediante inmunofluorescencia polarizada en tres tiempos distintos:

1er. tiempo; al termino de la infusión de MTX.

2do. tiempo; 24hrs. del termino de la infusión de MTX.

3er. Tiempo; 48 hrs. del termino de la infusión de MTX.

En cada uno de estos lapsos de tiempo, se realizó una toma de muestra sanguínea de aprox. 3ml en tubo rojo seco (sin anticoagulante), el tubo se protegió de la luz pues el metotrexate es fotosensible y suele degradarse y dar resultados menores a los reales, de inmediato se llevó la muestra a centrifugación durante 5 minutos a 1000 rpm.

Enseguida se separó el suero, se agregaron 100µl del suero el cual se sometió a un análisis de detección cuantitativa de drogas terapéuticas en este caso MTX en el analizador TDx.

PRIMER NIVEL (EXPONENCIAL)	SEGUNDO NIVEL (ELIMINACION)	TERCER NIVEL (INTOXICACION)
AL TERMINO DE LA INFUSION	A LAS 24 HRS 5-10m mol/L	A LAS 48 HRS
5gr/m ² = 50mmol/L	ELIMINACION RENAL [MTX] < 5 = (BUEN E.)	0.1mmol/L [MTX] ≤ 0.1
8gr/m ² = 80mmol/L	[MTX] > 10 = (E. LENTO)	[MTX] ≥ 0.1 INTOXICACION

CUADRO VIII. BASES FARMACOLOGICAS PARA LA MEDICION DE LOS NIVELES SERICOS DESEABLES DEL MTX

Según lo reportado en la última década por Goodman & Gilman sobre las bases farmacológicas de la terapéutica, podemos recopilar la información referida a la medición de los niveles séricos deseables de metotrexate en el cuadro... en este se nos muestran los tres niveles que se deben de determinar después de la infusión del fármaco así como los valores deseables para evitar efectos adversos en cada nivel.

PRIMER NIVEL. También llamado nivel exponencial por diez; esta determinación se debe de realizar al termino de la infusión del metotrexate, sin dejar pasar lapso de tiempo, al realizar la determinación sérica por el método de inmunofluorescencia polarizada, deseamos encontrar un valor exponencial por diez o menor al valor de la dosis infundida del fármaco, ejemplo:

Si se administraron 5gr/m² de MTX al momento de obtener el resultado del análisis sérico esperamos obtener un valor de 50mmol/L ó menor.

Si la dosis administrada fue de 8gr/m² de MTX esperamos encontrar un nivel primer nivel sérico de 80mmol/L.

Niveles por arriba de los valores terapéuticos referidos, es un indicativo de una mala eliminación del fármaco que puede llevar a presentar efectos secundarios tóxicos en el paciente.

SEGUNDO NIVEL. Este nivel hace referencia a la eliminación renal, que es el órgano de eliminación por excelencia, en el cual se elimina alrededor del 80% del fármaco. Esta determinación se debe de realizar después de 24hrs del termino de la infusión de metotrexate, al llevarse a cabo la determinación sérica en este lapso de tiempo, se espera encontrar un valor igual o menor de 10mmol/L; regularmente el valor oscila entre 5-10mmol/L.

Valores mayores de 10mmol/L se encuentran por encima del valor terapéutico del fármaco, los cuales son indicativos de una mala eliminación, acumulación suprateutic y el aumento de las probabilidades de presentar una intoxicación de algún tipo por el fármaco suministrado. Valores iguales o menores de 5mmol/L nos indica que el paciente tiene una buena función y eliminación renal.

TERCER NIVEL. Este nivel realizado a las 48hrs del termino de la infusión del fármaco, se consideran con riesgo de intoxicación aquellos pacientes que sus resultados séricos tengan valores por encima de 0.1mmol/L, en estos casos son aplicadas medidas de rescate (Furosemide, Ac. folinico, hiperhidratación) para ayudar a que se lleve a cabo la eliminación del fármaco completa y así evitar efectos toxico severos.

Pacientes con valores séricos iguales o menores a 0.1mmol/L se consideran fuera de riesgo y de esta manera concluyen su estancia hospitalaria.^[15]

FUNDAMENTOS DE LAS DETERMINACIONES EN EL LABORATORIO

FUNDAMENTO DEL ANALIZADOR CON TECNOLOGÍA DE INMUNOENSAYO POR POLARIZACIÓN FLUORESCENTE (FPIA) UTILIZADO EN LA DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE METOTREXATE

INMUNOENSAYO: es una técnica analítica que se basa en la reacción de conjugación de antígeno anticuerpo (Ag-Ac), permitiendo la cuantificación de compuestos presentes en líquidos orgánicos en concentraciones reducidas

INMUNOENSAYO COMPETITIVO:

El Ag de la muestra (Ag-mtx) y el Ag marcado con fluoresceína (Ag-f), se ponen en contacto con un anticuerpo (Ac) específico que tiene una concentración limitante, compitiendo por los sitios de unión del Ac.

Cuanto más Ag-mtx haya en la muestra, menos Ag-f se unirá al Ac, por lo que la medida de la fracción conjugada en Ag-f—Ac es inversamente proporcional a la concentración del analito (conjugado Ag-mtx—Ac).

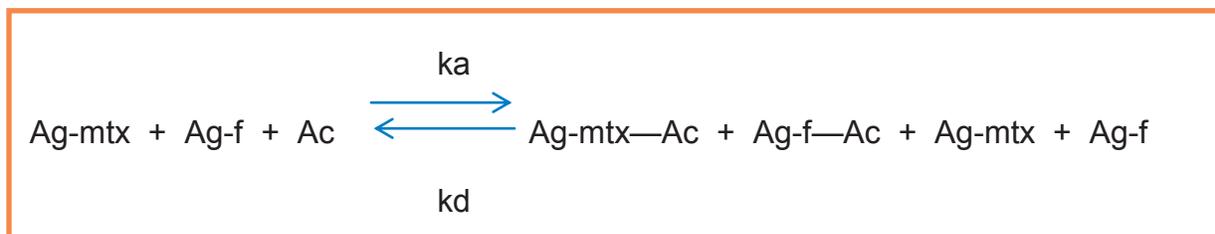


FIG. XI REACCION DE CONJUGACION ANTIGENO-ANTICUERPO (Ag-Ac) EN UN INMUNOENSAYO COMPETITIVO CON MTX

Siendo una de las técnicas más utilizadas para llevar a cabo esta determinación, el inmunoensayo de fluorescencia polarizada (FPIA) comercializado por la casa Abbott, se fundamenta en la emisión de luz a distintas longitudes de onda con distintas orientaciones espaciales al azar, desde una lámpara de tungsteno. Dicha radiación se filtra de tal modo que solo pasa luz azul (481-489 nm), la cual a su vez atraviesa un polarizador de cristal líquido para producir un rayo de luz azul polarizada plana que será el que incida sobre la muestra. Es un inmunoensayo competitivo en el que un antígeno marcado con trazador (fluoresceína) se disputa, con el antígeno presente en la muestra, la unión del anticuerpo específico. Al incidir la luz emitida sobre el trazador, lo eleva a un estado de excitación, tras el cual dicho trazador vuelve a estado de equilibrio emitiendo luz verde (525-550 nm). Cuando la fluoresceína está ligada a una molécula de anticuerpo de gran tamaño, su rotación en el seno de la muestra disminuye y permite que la emisión de luz verde sea en el mismo plano de polarización que la

radiación recibida, mientras que si dicho fluoróforo está unido solo al antígeno (de pequeño tamaño) la rotación es rápida y cuando emite luz verde lo hace ya en otro plano de polarización.

Todo esto implica que cuanto mayor sea la concentración de antígeno (sustancia a medir) en la muestra, menor será la polarización detectada debido a que existirán menos uniones anticuerpo-antígeno-fluoresceína.

También se deduce del funcionamiento de dicha técnica, que se emplee solamente para moléculas de bajo peso molecular, para que no interfiera su tamaño en una menor rotación del antígeno-trazador libre.^[36,37]

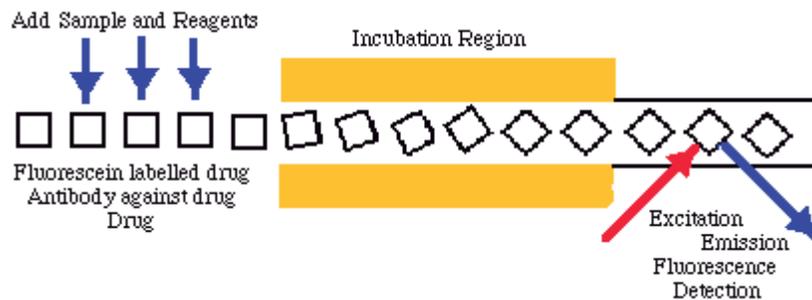


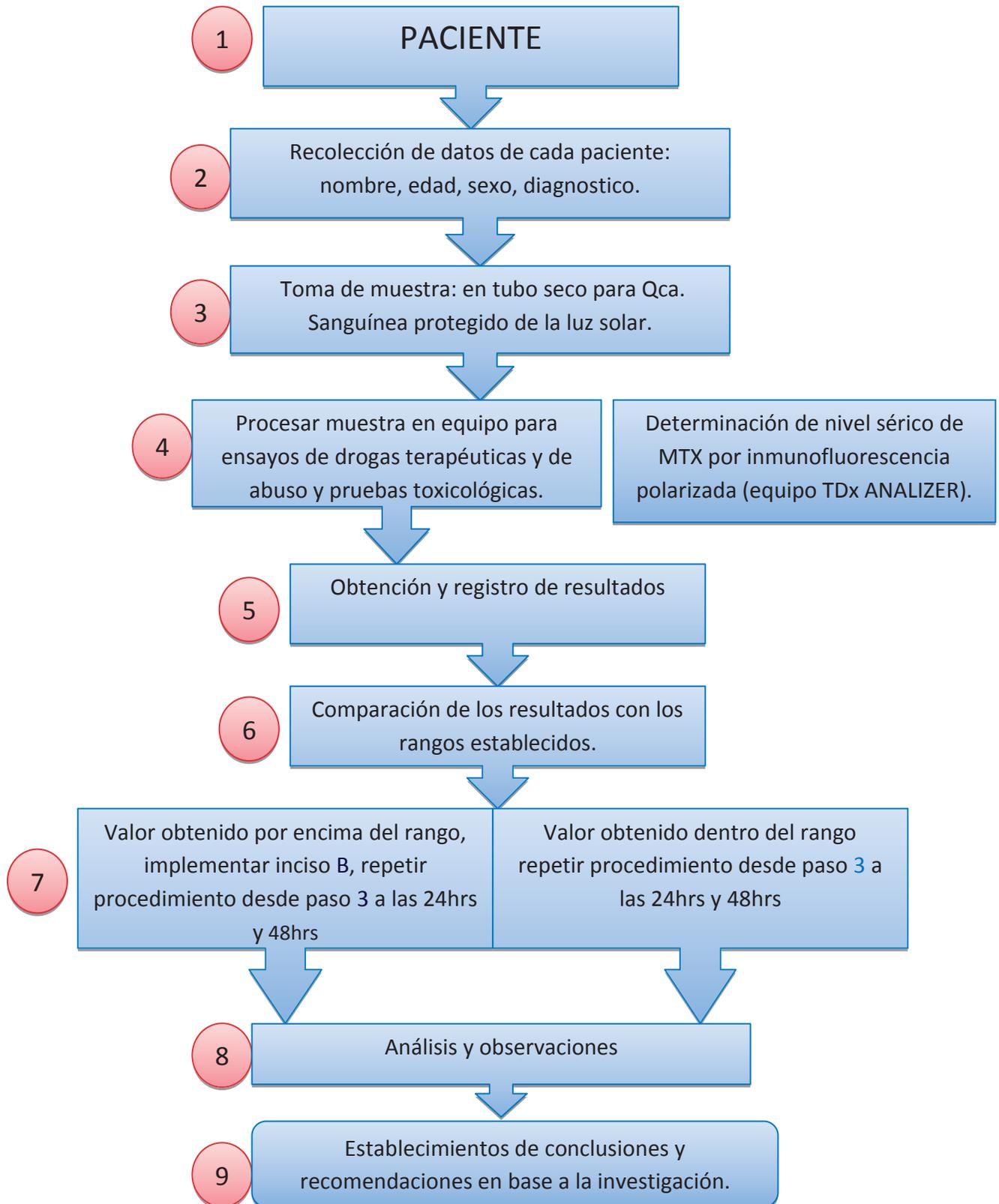
FIG XII ANALISIS DE INMUNOFLORESCENCIA POLARIZADA (FPIA)

ANALISIS ESTADISTICO

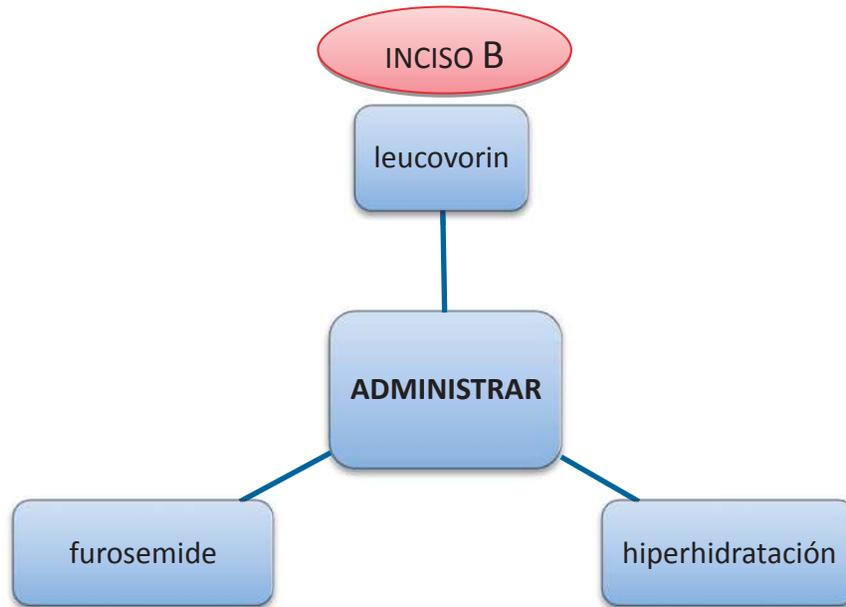
Se recabo la información obtenida mediante hojas de recolección de datos con fuentes de los expedientes médicos de los pacientes y los resultados del análisis clínico, se llevó a cabo un análisis estadístico en hojas de cálculo del programa Excel Windows 2009.

Se analizaron los resultados obtenidos y se establecieron las conclusiones del proyecto.

PROCEDIMIENTOS



ADMINISTRACION DE MEDIDAS DE RESCATE PARA EVITAR Y/O DISMINUIR
LA INTOXICACION POR MTX

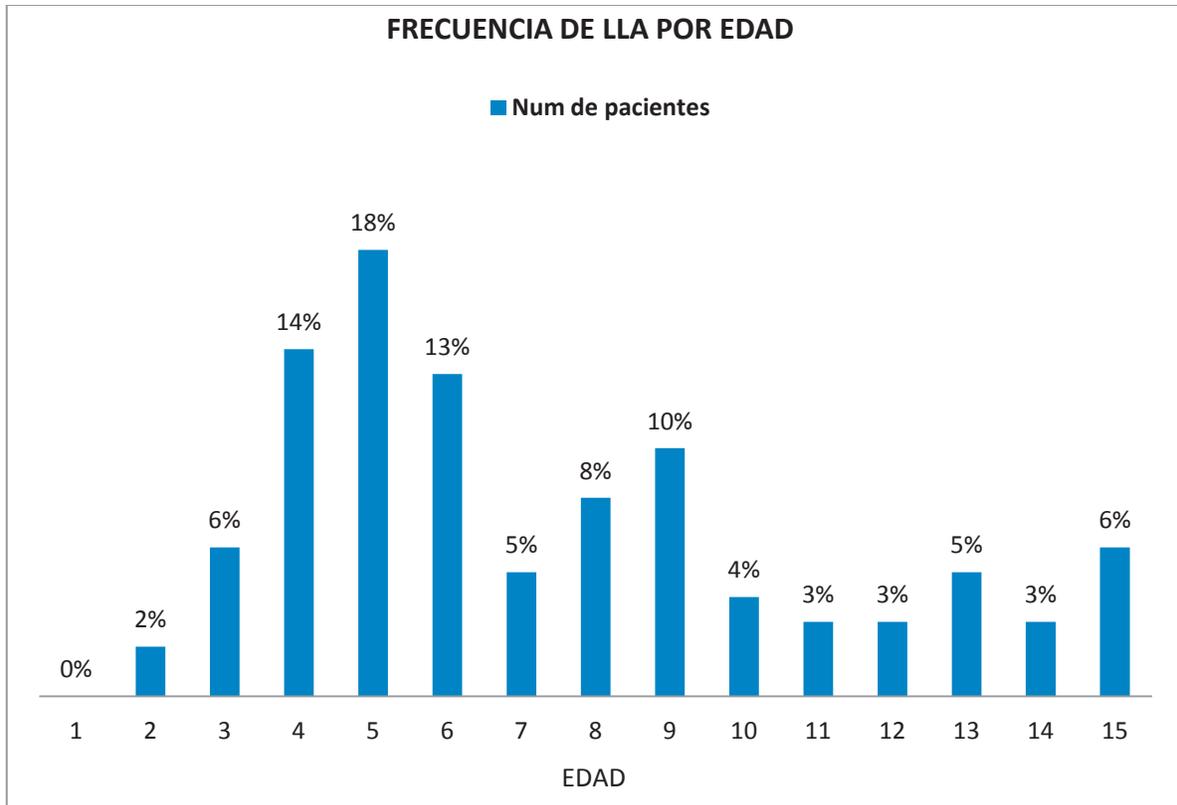


PLAN DE DIFUSION DE RESULTADOS

Este trabajo fue realizado con fines académicos, se quedara registrado como trabajo de tesis en la biblioteca escolar y la biblioteca del hospital infantil de Morelia como base de consulta, además servirá de base para la realización de presentaciones en diferentes congresos y trabajos libres que se llevaran a cabo dentro del Hospital Infantil de Morelia, así como trabajos en congresos nacionales e internacionales de oncología pediátrica

RESULTADOS

Se analizaron 100 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) con edades que van desde 1 año hasta los 15 años de edad. Los niños de 5 años tuvieron la frecuencia más alta con el 18% seguido del de 4 años con 14% y del de 6 años con 13%, la menor incidencia se dio en los niños de 2 años con el 2%, como se muestra en la gráfica 1.



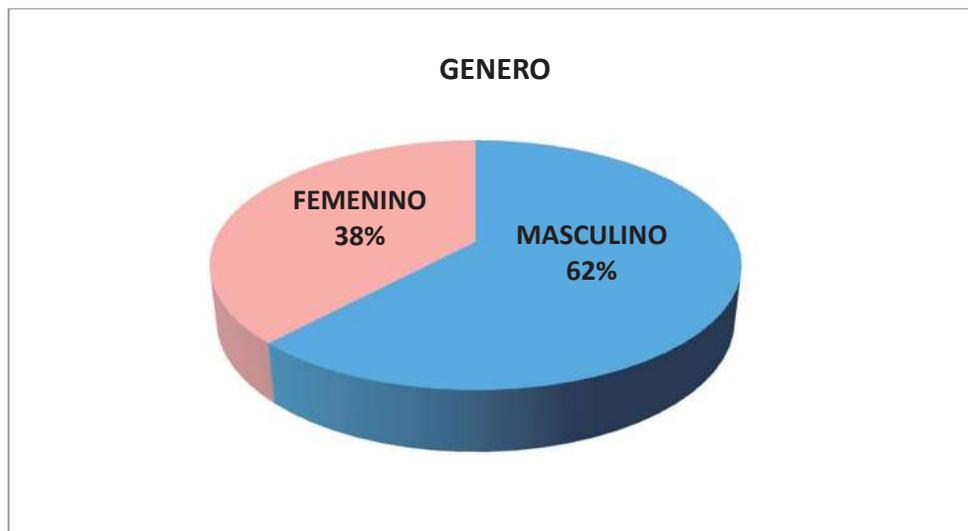
GRAFICA 1. FRECUENCIA DE LLA POR EDAD

En relación a los grupos pediátricos, el 2% de pacientes pertenece al grupo de lactantes con diagnóstico de LLA convirtiéndolo en el grupo menos afectado, seguido de un 38% de pacientes con diagnóstico de LLA que se encuentran en la etapa preescolar, seguido por un 43% los pacientes en la etapa escolar son los más afectados por este tipo de Leucemia (cuadro 1.)

INDICE DE LLA			
EDAD (AÑOS)	GRUPOS DE EDAD	PACIENTES	PORCENTAJE
1 2	LACTANTES	2	2%
3 4 5	PREESCOLARES	38	38%
6 7 8 9 10 11	ESCOLARES	43	43%
12 13 14 15	ADOLESCENTES	17	17%

TABLA I. INDICE DE LLA POR GRUPO DE EDAD

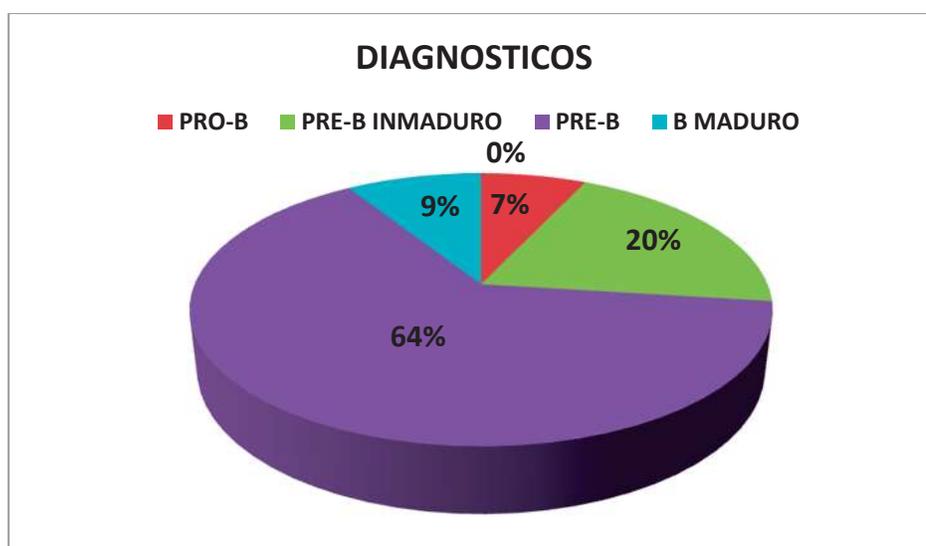
En relación al sexo, 38 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del género femenino (38%) y 62 pacientes correspondientes al género masculino (62%), que nos demuestran una diferencia significativa en cuanto al diagnóstico de LLA tan solo en cuanto al grupo de género (grafica 2).



GRAFICA 2. FRECUENCIA DE LLA POR DE GENERO

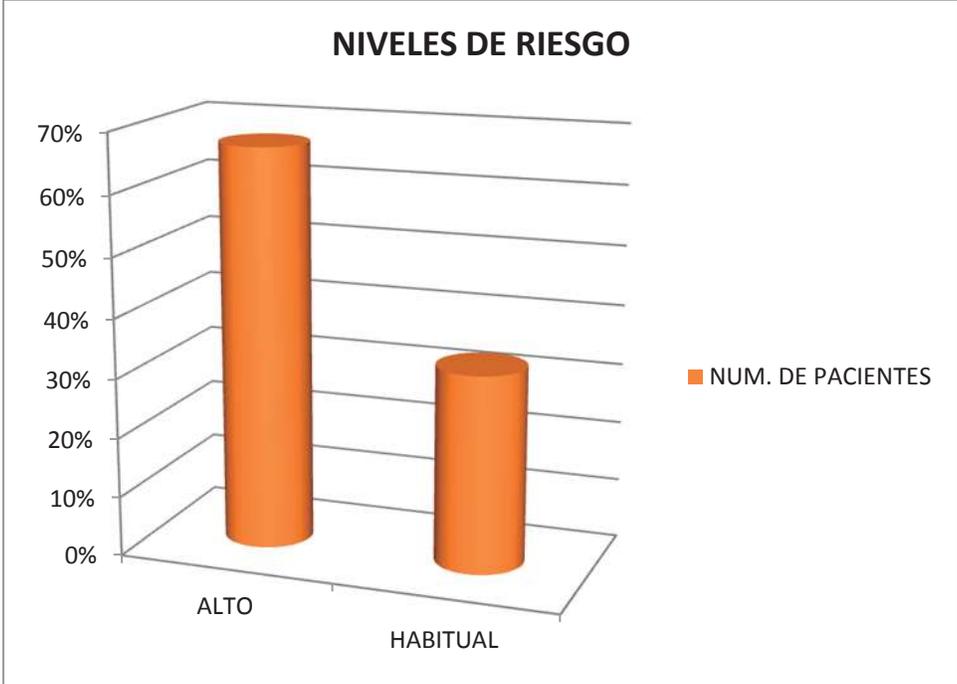
En la gráfica 3 referente a los diferentes inmunofenotipos de Leucemia Linfoblástica Aguda se encontró una diferencia significativa, siendo la de mayor incidencia la LLA inmunofenotipo Pre-B que predomina abarcando un 64% de los pacientes diagnosticados, seguido del inmunofenotipo pre-B inmaduro que abarca el 20%.

El grupo diagnosticado con inmunofenotipo Pro-B resulto que es el grupo con menos índice de pacientes diagnosticados abarcando solamente el 7% del total.



GRAFICA 3. FRECUENCIA DE INMUNOFENOTIPO DE LLA

Representado en la gráfica 4 aquellos pacientes oncológicos a los cuales se les considera como de alto riesgo abarcando la mayor proporción de la población con un el 67%, con una minoría del 33% se muestran aquellos pacientes considerados como de riesgo habitual, habiendo una diferencia entre estos dos grupos del 34%.

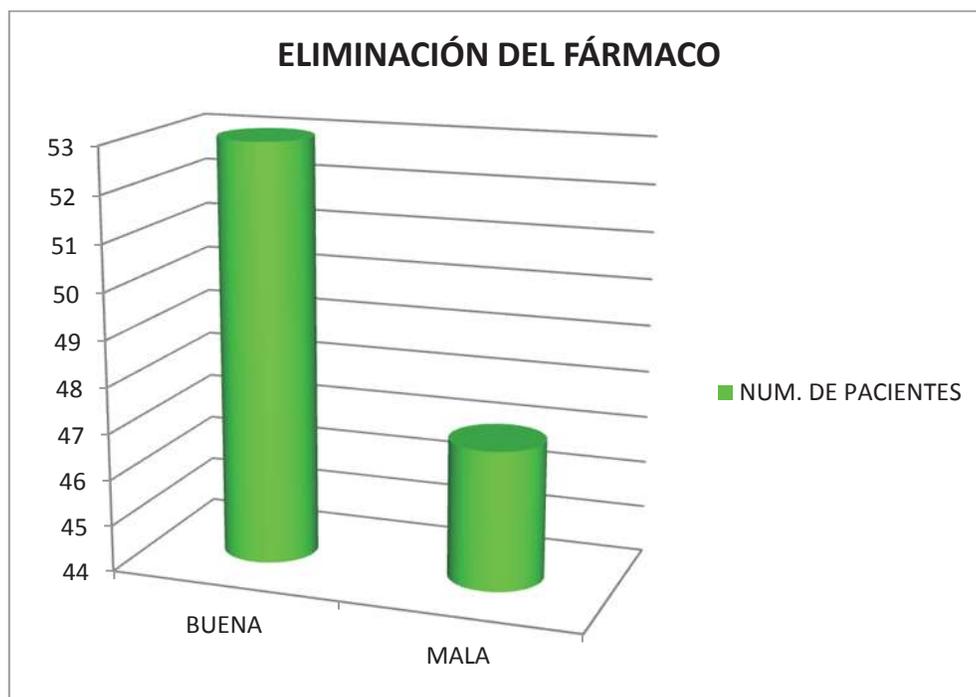


GRAFICA 4. FRECUENCIA DE RIESGO DE LA LLA

COMPORTAMIENTO FARMACOCINETICO DE ELIMINACION DEL MTX EN EL GRUPO DE ESTUDIO

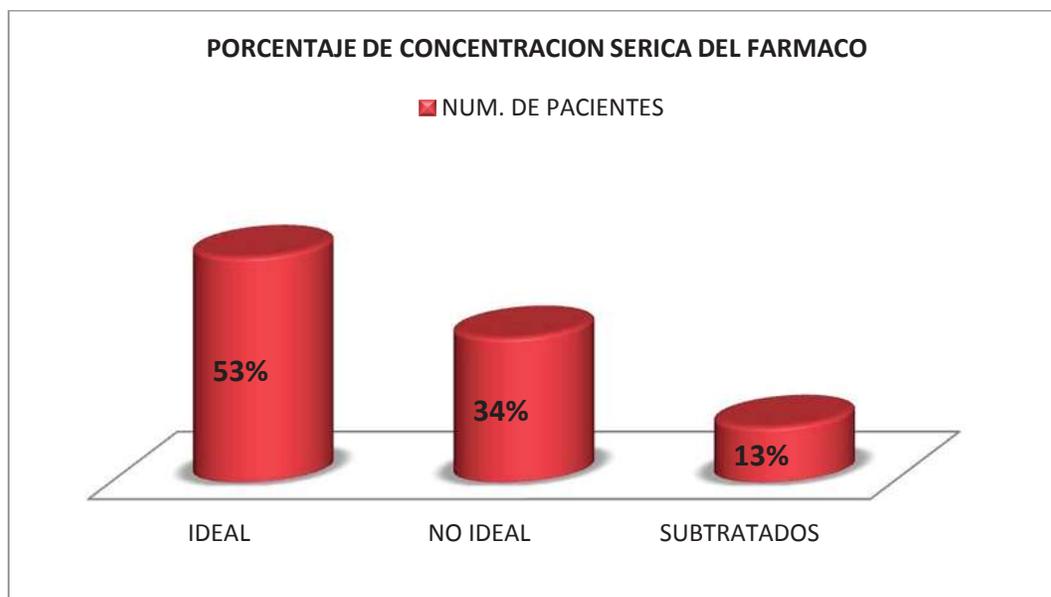
Se consideró el porcentaje eliminación de MTX de los pacientes oncológicos en estudio, 53 de ellos (53%) eran pacientes que tenían una buena eliminación del medicamento.

Por el contrario con un índice de 47 pacientes (47%), resultado que no llevaban a cabo una buena eliminación del fármaco como se muestra en la gráfica 5.



GRAFICA 5. COMPORTAMIENTO FARMACOCINETICO DE LA ELIMINACION DEL MTX

CONCENTRACION SERICA DE MTX REPORTADA EN LOS PACIENTES ONCOLOGICOS



GRAFICA 6. PORCENTAJE DE LA CONCENTRACION SERICA DE MTX

Como se ilustra en la gráfica anterior (gráfica 6), los pacientes oncológicos que fueron tratados con dosis de MTX que se encontraban dentro del grupo de concentración sérica ideal o deseable, con una mayoría abarca el 53%, seguido por aquellos pacientes que se encuentran en el grupo de concentración sérica no ideal con riesgo de intoxicación representaron un 34% de la totalidad,

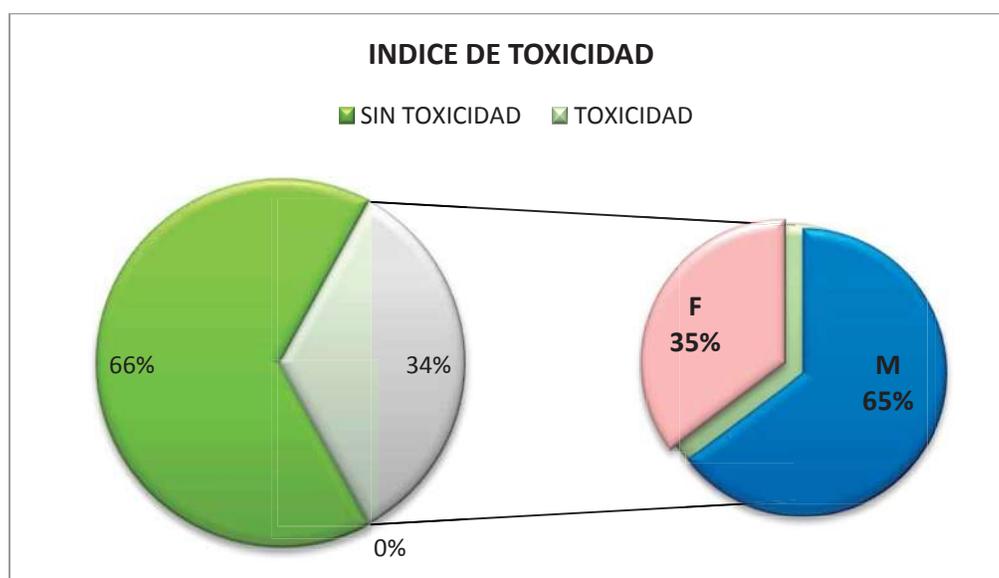
El resto de los pacientes 13% no se consideró en ninguno de los 2 grupos anteriores considerados como subtratados.

CARACTERISTICAS DE TOXICIDAD

Lo reportado en la gráfica 7 indica que de la totalidad de los 100 pacientes estudiados, 34 presentaron un cuadro de intoxicación de algún tipo (34%).

Estos 34 pacientes que manifestaron signos y síntomas de intoxicación tenemos que de estos 34 pacientes, 22 pertenecen al género masculino (65% de los pacientes intoxicados) y 12 al género femenino (35% de los pacientes intoxicados).

El resto de los pacientes 66 (66%) no presento problema alguno de intoxicación.



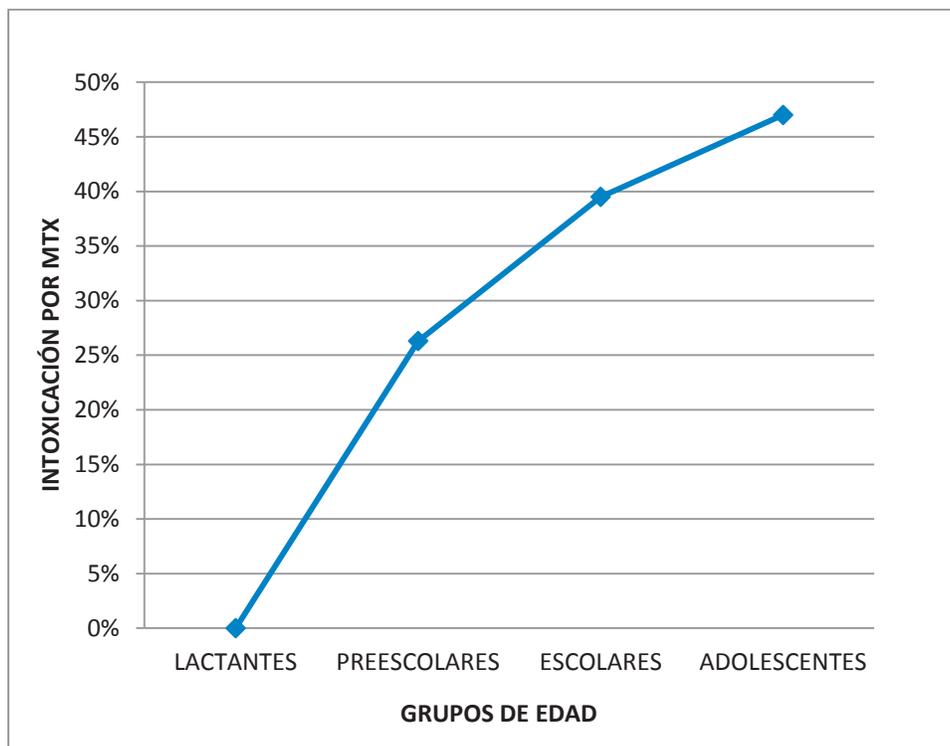
GRAFICA 7. INCIDENCIA DE INTOXICACION POR MTX POR GÉNERO

INTOXICACION DE MTX POR GRUPOS DE EDAD

Los resultados obtenidos por grupos de edad reflejan en la gráfica 8 que en el grupo de lactantes (1 a 2 años) no se encontraron problemas de intoxicación y/o eliminación del medicamento, mientras que en el grupo de preescolares (3 a 5 años) con un total de 38 pacientes, solo 10 de estos presentaron intoxicación, un equivalente al 26.3% de pacientes dentro del grupo.

El grupo de los escolares con 43 pacientes (6 a 11 años), solamente 17 de ellos resultaron con problemas de intoxicación, con un equivalente al 39.5%

Por otra parte el grupo de adolescentes (12 a 15 años) comprendido por 17 pacientes, 8 de ellos presentaron problemas de intoxicación equivalente al 47%, lo cual convierte a este grupo en el más afectado.

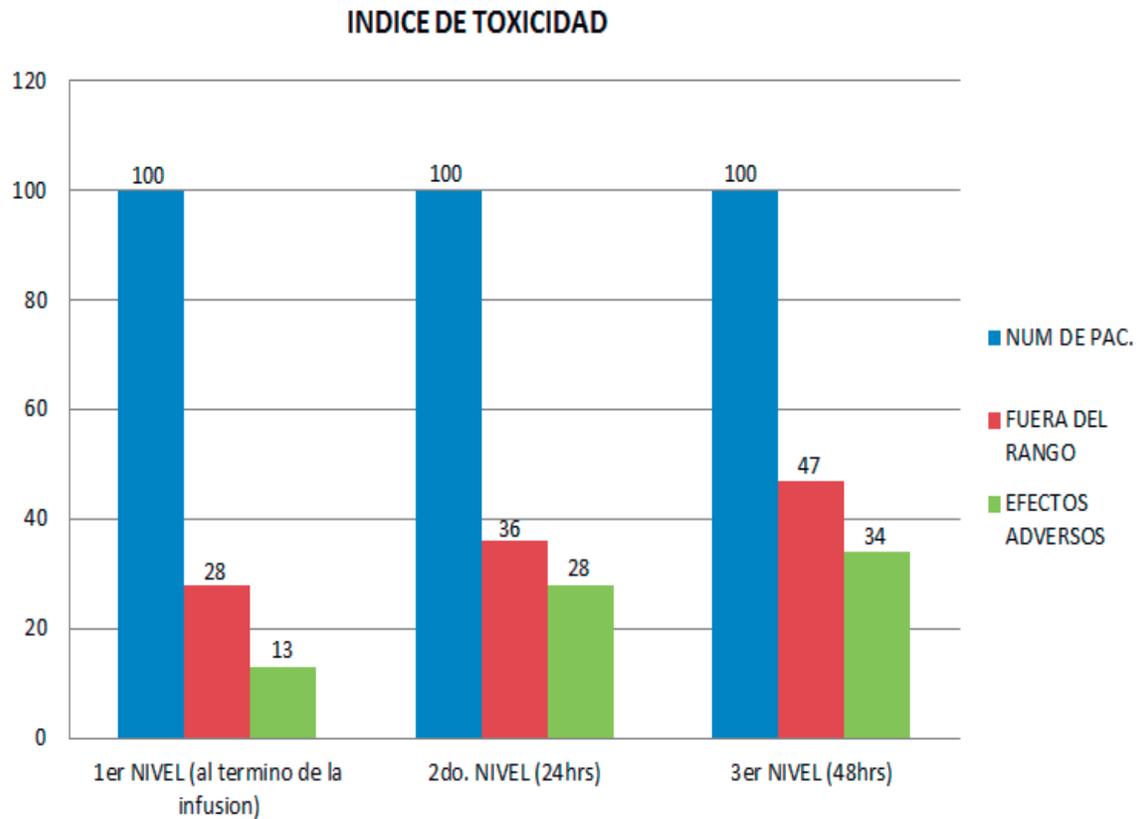


GRAFICA 8. PORCENTAJE DE INTOXICACION POR MTX POR GRUPO DE EDAD

INCIDENCIA DE LLA CONTRA INTOXICACION POR MTX		
GRUPO DE EDAD	NUM.PACIENTES	INTOXICACION No. (%)
LACTANTES	2	0 0%
PREESCOLARES	38	10 26.3%
ESCOLARES	43	17 39.5%
ADOLESCENTES	17	8 47.0%

TABLA II. RELACION DEL GRUPO DE EDAD, LA INCIDENCIA DE INTOXICACION Y SU PORCENTAJE

RELACION FARMACOCINETICA DE LOS TRES NIVELES SERICOS DE MTX Y LA INCIDENCIA DE SUS EFECTOS ADVERSOS



GRAFICA 9. INDICE DE TOXICIDAD EN BASE A LA FARMACOCINETICA DEL METOTREXATE SERICO EN PACIENTES ONCOLOGICOS

La grafica anterior recopila los resultados reportados anteriormente en la cual la barra azul representa el núm. de pacientes a los cuales se les determino el nivel sérico de MTX en sus tres debidos tiempos 12, 24 y 48hrs (como se puede observar, siempre se consideraron los 100 pacientes).

La barra de color guinda indica cuantos de los 100 pacientes tomados en cada prueba (barra azul) resultaron con niveles séricos de MTX por encima del rango terapéutico reportado en la literatura (cuadro de niveles séricos deseados)

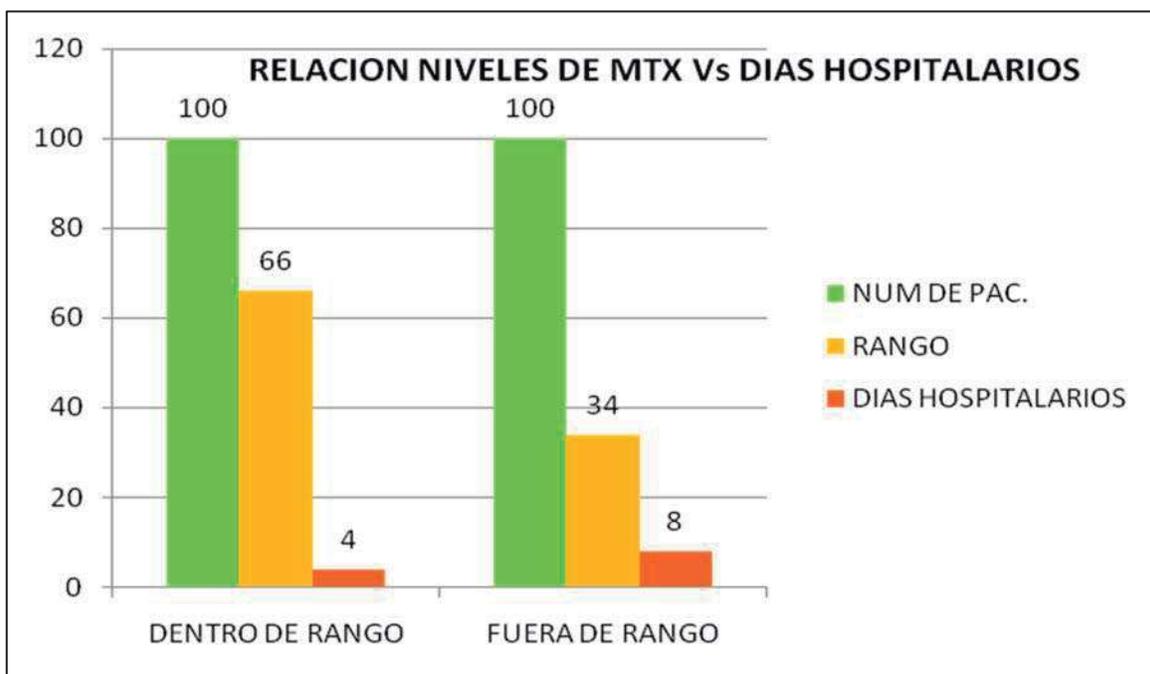
Por último, encontramos una barra de color verde en la cual se nos muestra que de la totalidad de los pacientes que se encontraban fuera de los rangos terapéuticos (barra guinda), cuántos de ellos presentaron efectos tóxicos por el mal metabolismo y eliminación del fármaco.

RESULTADOS EN LA DETERMINACION DEL PRIMER NIVEL SERICO DE MTX. En este primer nivel tomado a los 100 pacientes, 28 de ellos equivalente al 28% mostraban valores por encima del valor esperado, de estos 28 pacientes fuera del rango terapéutico y aun sin la administración de medidas de rescate 13 de ellos equivalente al 46% presentaron algún tipo de manifestación de efecto secundario por la administración del fármaco.

RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DETERMINACION DEL SEGUNDO NIVEL SERICO DE MTX. De igual manera, de los 100 pacientes analizados, como nos muestra la gráfica 9, 36 de los pacientes (36%) arrojaron resultados con valores por encima de lo esperado, de estos 36 pacientes, 28 de ellos presentaron efectos secundarios por el fármaco lo que nos da un porcentaje del 78%.

RESULTADOS OBTENIDOS EN LA DETERMINACION DEL TERCER NIVEL SERICO DE MTX. Este muestra que de los 100 pacientes 47 de ellos (47%) se encontraban por arriba del límite según lo reportado en la literatura y que de estos 47 pacientes, 34 presentaron efectos tóxicos lo cual representa un 72%.

IMPORTANCIA EN LA RELACION DE LOS PACIENTES ONCOLOGICOS CON NIVELES ALTOS DE METOTREXATE SERICO Y LOS DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIOS



GRAFICA 10. RELACION DE NIVELES SERICOS DE MTX CON DIAS INTRAHOSPITALARIOS

Podemos observar en la gráfica anterior (grafica 10) que de los 100 pacientes (barra verde) a los que se les realizó el seguimiento de los tres niveles séricos de MTX, 66 de ellos se encontraban dentro del rango deseable y esperado (66%) y sus días de estancia intrahospitalaria fueron de 4 hasta el día que fueron dados de alta, por otro lado, 34 pacientes si presentaron efectos adversos por el fármaco, presentando un promedio de 8 días intrahospitalarios hasta ser dados de alta sin la presencia de los efectos tóxicos presentados.

ANALISIS Y DISCUSION

Después de observar los resultados de esta investigación, es importante discutir y resolver los siguientes puntos:

Según muestra la literatura internacional, el pico de incidencia de pacientes diagnosticados con LLA se encuentra entre los 2 y 5 años de edad, suceso que de acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación ocurre de manera similar siendo las edades de 4, 5 y 6 años de edad las que se encuentran abarcando el mayor porcentaje de pacientes con este diagnóstico, reportando también la literatura que al comenzar la adolescencia el índice de presentar este tipo de leucemia comienza a disminuir, suceso acontece en nuestro país, de igual manera existe una diferencia significativa de género en cuanto al número de pacientes diagnosticados con LLA, predominando el grupo de género masculino.

El inmunofenotipo pre-B predomina en la población oncológica en estudio, el cual es el inmunofenotipo con el mejor pronóstico si el paciente se diagnostica en una etapa temprana y recibe tratamiento, por el contrario, con un minoría se encuentra el inmunofenotipo pro-B siendo este el de peor pronóstico pero con el menor índice de casos reportados en la población, lo que nos lleva a deducir que en la población mexicana se cuenta con una tasa alta de supervivencia ante dicha enfermedad hematológica, pudiendo llegar a tener un índice de hasta un 70-80% de pacientes con una remisión completa si se cuenta con los recursos y tratamiento adecuado para llegar a esta.

Cabe mencionar que además de lo reportado en la literatura internacional sobre una mayor incidencia en el género masculino y el predominio del inmunofenotipo Pre-B, también es importante mencionar que en base al pronóstico, este es ligeramente mejor para las niñas que para los niños, una de las razones es la presencia de recaídas testiculares en niños; asimismo, los niños también parecen tener un riesgo mayor de recaída de medula ósea debido a factores que aún no se comprenden bien.

Dicho sucesos nos indican que existen factores que convierten a una leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual a una LLA de alto riesgo, más agresiva y que por lo tanto se requieren dosis elevadas del medicamento que incrementan el riesgo a sufrir efectos adversos, dichos eventos de intoxicación mencionados en la literatura (cuadro IV), algunos de estos factores se muestran en la gráfica 4 y grafica 5, en la primera de estas, indica que en la población

oncológica predominan aquellos pacientes considerados de alto riesgo (aquellos pacientes con edad ya sean menores de un año o mayores de diez y que al momento de su diagnóstico su cuenta de leucocitos haya sido mayor de 50 000/mm³), en estos pacientes su posibilidad de curación es tan solo del 55-75%, mientras que con una minoría del 33% se encuentran los pacientes de riesgo habitual (pacientes mayores de 1 y menores de 10 años de edad que al momento del diagnóstico su cuenta de leucocitos fue menor de 50 000/mm³), con una posibilidad de curación del 75-80. %, estas consideraciones reflejan que se cuenta con pacientes que desde el momento de su diagnóstico será complicado llegar a la remisión total y a su curación.

En la gráfica 5 como otro de los factores que favorecen sufrir intoxicación, se tiene el resultado de que en cuanto a la eliminación del MTX, la mayor parte es eliminación renal, siendo el riñón el órgano metabólico por excelencia, medio por el cual MTX es excretado en la orina alrededor del 80%, este comportamiento del grupo de estudio lleva a que en la población estudiada de la Ciudad de Morelia, Michoacán, los pacientes analizados no tienen el mismo porcentaje en cuanto a la tasa de eliminación comparado con otros países la tasa de eliminación del grupo de estudio fue del 47%, la literatura internacional nos indica que países como China, Japón y Europa tienen una mejor tasa de eliminación de este fármaco con un porcentaje solo del 38%, siendo una diferencia significativa de alrededor del 10%, esto puede ser atribuido a la alta dosis de MTX administrada a la mayoría de los pacientes por alto porcentaje de pacientes de alto riesgo, una acumulación supratrapéutica del fármaco, el desarrollo de problemas renales, entre otros.

Así pues nuestro país se encuentra por encima de los parámetros internacionales convirtiéndonos en una población con problemas de eliminación catalogados como “pobres” o “malos” eliminadores del fármaco en estudio.

En la representación gráfica 6 muestra aquellos pacientes (53%) que al ser analizadas sus muestras séricas se encontraban dentro de los rangos de referencia en cuanto a los 3 niveles séricos deseables de MTX según la literatura de Godman and Guilman, a los cuales no fue necesario aplicar medidas de rescate para la rápida eliminación del fármaco, pues su tasa de eliminación era la esperada, por el contrario aquellos pacientes (34%) que se encontraban fuera de los rangos de concentración sérica eran los más propensos a presentar signos y síntomas de intoxicación por el fármaco en estudio.

Fue necesaria la división de los pacientes en un tercer grupo que representa aquellos pacientes considerados como subtratados los cuales según las dosis administradas, no alcanzaban a tener un nivel sérico terapéutico con efecto

antileucémico, quedándose dicho valor por debajo de lo esperado, por lo que fue necesario modificar las dosis a administrar de los siguientes ciclos de metotrexate.

La gráfica 7 nos muestra que la intoxicación por el MTX es un suceso desfavorable para los pacientes del genero masculinos, esto debido a que en los niños existe la desventaja de presentar recaídas testiculares por lo cual son tratados con un tratamiento ligeramente más intenso y por ende más toxico.

El porcentaje de intoxicación por MTX de los pacientes oncológicos en este estudio fue elevado, llegando a presentar intoxicación el 34% de la población, el cuadro y grafica que relacionan el grupo de edad, incidencia de intoxicación y su porcentaje (cuadro 2, grafica 8) nos muestra que en etapa de adolescencia, comienza a descender el índice de casos de LLA sin importar su inmunofenotipo, pero comienza a incrementar el riesgo de manifestar intoxicación por el fármaco en estudio, esto debido a un metabolismo más incrementado que poseen los niños respecto a los adolescentes, desde el final de la lactancia hasta la niñez la actividad metabólica renal y hepática es máxima, esta tasa metabólica notablemente superior está relacionada también con un tamaño proporcionalmente mayor del hígado de los niños en comparación con el hígado de los adolescentes y adultos, con respecto al peso corporal, el hígado de un niño de 6 años, es un 30% mayor que el de un adulto. Se postula que este incremento metabólico renal y tasa hepática contribuye a la disminución de los niveles plasmáticos de mtx. Por consiguiente, el niño tiene una mayor capacidad de metabolizar el fármaco en comparación con el adolescente.

Si considerando la eliminación del MTX por cada nivel sérico (grafica 9), se tiene que en el primer nivel realizado (al finalizar la infusión de la dosis de MTX) obtendríamos que la concentración sérica de MTX sería un valor exponencial por 10 de su dosis administrada, observando que de los 100 pacientes, 28 de ellos tenían una concentración sérica por arriba de los valores indicados y que de estos 28 pacientes, 13 de ellos equivalente al 46% comenzaron a manifestar efectos tóxicos leves o de un grado no alto como nauseas, vomito, diarrea, estomatitis a los cuales se les continuo el tratamiento sin administrar medidas de rescate.

Los resultados obtenidos en la determinación del segundo nivel sérico de mtx, determinación que se realizó a las 24hrs del termino de la infusión del fármaco, considerado también nivel de eliminación renal pues alrededor del 80% de la dosis administrada es excretada por medio de la orina, lo que nos hace esperar en los pacientes un resultado de 5-10mmol/L y sin aun aplicar medidas de rescate por la mala eliminación, podemos observar que incremento el número de pacientes con niveles séricos de MTX por encima de los valores esperados a 36, al igual que un gran incremento a 28 pacientes con efectos adversos que iban desde

nauseas hasta problemas de mucositis y hepatotoxicidad siendo este el equivalente al 78% de los pacientes con altos niveles de mtx, lo cual nos reitera lo observado en la gráfica 5; que de nuestra población un alto incide corresponde a malos eliminadores renales.

El análisis de resultados obtenidos en la determinación del tercer nivel sérico de mtx, prueba que se realiza a las 48hrs del termino de la infusión en este existe un incremento de pacientes fuera de rango terapéutico a 47 pacientes y de igual manera un incremento en el número de pacientes con efectos tóxicos, siendo estos 34 pacientes equivalente al 72% de los pacientes fuera del rango terapéutico.

Por último, en la gráfica 10 se hace una relación en cuanto a los pacientes que presentaron efectos tóxicos con mala eliminación del fármaco y aquellos que no presentaron dichos efectos teniendo una buena eliminación del fármaco y no sufrieron ningún tipo de intoxicación con los días que permanecieron hospitalizados desde su comienzo con el tratamiento con MTX hasta haber obtenido la eliminación completa de este fármaco, por lo que se hace necesario tomar en cuenta rasgos importantes en cuanto a la hospitalización de los pacientes pues aquellos pacientes que no presentaron ningún tipo de signos o síntomas que sugirieran un cuadro de intoxicación por el fármaco se encontraron una totalidad de 4 días hospitalizados hasta la eliminación total del MTX, sin necesidad de aplicar medidas especiales para su eliminación y/o rescates adicionales en el paciente. En cambio aquellos pacientes que si presentaron intoxicación por MTX necesitaron de cuidados y medidas especiales para disminuir dicha intoxicación que incluía administración de diuréticos (furosemide), hiperhidratación, alcalinización urinaria, rescates con ácido folínico lo que hizo necesario tener hospitalizado al pacientes un promedio de 8 días, lo que equivale al doble de los días de hospitalización de aquellos pacientes que no presentaron efectos tóxicos.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio a través del seguimiento de los niveles séricos de metotrexate en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en área de oncología pediátrica del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- De los 100 pacientes analizados, la leucemia linfoblástica aguda se presentó con mayor frecuencia en el sexo masculino y la edad más afectada fue la de 5 años, según el grupo de edad los niños en etapa escolar son los más afectados.
- El inmunofenotipo Pre-b fue el más frecuente.
- La mayoría (67%) de los pacientes se diagnosticó como LLA de alto riesgo.
- Con la mitad (47%) de los pacientes se tuvo una mala eliminación del MTX.
- La tercera parte (34%) presentó intoxicación por MTX siendo más afectados los pacientes de sexo masculino en etapa preescolar escolar y adolescencia.

Resulta directamente proporcional los valores de los niveles séricos del metotrexate con los días de hospitalización, pues de los 34 pacientes que si presentaron efectos adversos por el fármaco fue necesario un cuidado especial que incluía administración de medidas de rescate adicionales como diuréticos (furosemide), hiperhidratación, alcalinización urinaria, rescates con acidofolinico concluyendo una estancia intrahospitalaria en promedio de 8 días lo que nos demuestra un incremento al 100% de días comparándolo con los pacientes que no presentaron ningún efecto toxico por el fármaco. Con ello comprobando la importancia de realizar una buena dosificación y cuidados en la determinación de los niveles séricos del fármaco, desde la realización de una buena toma de muestra hasta la obtención y entrega de resultados en el tiempo indicado y así evitar el gasto que conlleva 4 días más de hospitalización tanto económico, tiempo de personal y hacia una disminución de la morbilidad y mortalidad e incremento de su calidad de vida, siempre sin sacrificar el efecto antileucémico y terapéutico del fármaco.

SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES

Al iniciar el tratamiento con metotrexate se recomienda llevar acabo una hidratación previa para establecer una diuresis alcalina utilizando 1L/m² de liquido que contenga 10mEq de bicarbonato y 20 mEq de KCl/l (la orina debe de tener un pH= 7.0).

Se recomienda una evaluación inicial y durante el tratamiento que ha de incluir, biometría hemática completa con cuenta diferencial y plaquetaria, así como de pruebas hepáticas y de función renal.

Es importante tener en cuenta que en el suero y en los eritrocitos existe un equilibrio de concentración de metotrexate por lo que si la muestra no se centrifuga en menos de 1 hora de realizada la toma, el metotrexate sérico se introduce al eritrocito haciendo que la concentración de metotrexate en los eritrocitos sea mayor que la concentración de metotrexate en suero, por lo tanto al realizar el análisis sérico, nos dará un resultado falsamente bajo, consecuentemente, no se administraran medidas de rescate con ácido folinico haciendo aún más propenso al paciente a sufrir una intoxicación.

Si por el contrario, la muestra se encuentra hemolizada, el metotrexate intraeritrocitario se detectara en el suero, resultando un valor falsamente elevado y como consecuencia la administración de rescates innecesarios con ácido folinico.

No se recomiendan inmunizaciones durante el tratamiento con metotrexate pues estas pueden no ser efectivas. Existen reportes de infecciones de vacunas con virus vivos diseminados después de una inmunización contra la viruela.

Puede ser más sensibles a la luz solar, por lo que se recomienda evitar la exposición excesiva al sol, las cabinas de bronceado o lámparas solares.

ANEXOS

MANEJO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Tratamiento recomendado: Leucovorin® está indicado para disminuir y contrarrestar los efectos de sobredosis, ya sea por una sobredosificación, mala eliminación e ingesta accidental del metotrexate.

En caso de sobredosis masiva son necesarias la hidratación y alcalinización urinaria para prevenir la precipitación del MTX y metabolitos en los túbulos renales.

EL PAPEL DE LA HIPERFERREMIA EN PACIENTES CON LLA

El papel de la hiperferremia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda juega un papel importante, al existir una sobrepoblación linfoblástica en la médula ósea, deja poco espacio físico para la producción de otras líneas celulares como es el caso de los eritrocitos, por lo que frecuentemente se presenta anemia (disminución de los hematíes) y hemorragias (disminución de plaquetas), eso hace necesaria la politransfusión en los pacientes con LLA y con ello conllevar a una sobrecarga férrica y dado que no existe en los humanos un mecanismo para excretar el exceso de hierro se desencadena una cadena de sucesos clínicos.

*El hecho de que los linfocitos no estén bien capacitados para ejercer sus funciones predispone al paciente a infecciones, esto sumado a un tratamiento a un tratamiento agresivo contra dichas células, por lo que deben considerarse infecciones oportunistas potencialmente fatales, incluida la neumonía por *Pneumocystis carinii*.

FORMATO PARA RECABAR LA INFORMACION

- 1.- Nombre del paciente: _____
- 2.- Sexo: _____
1) masculino 2) Femenino
- 3.- Edad: _____
- 4.- Diagnostico: _____
1) Pro-B 2) Pre-B inmaduro 3) Pre-B 4) B
maduro
- 5.- Fecha de inicio de tratamiento con MTX: _____
- 6.- Fecha de termino de tratamiento con MTX: _____
- 7.- Total de días intrahospitalarios: _____
- 8.- Dosis administrada: _____ gr/m²
- 9.- MTX sérico inicial (0 hrs): _____ mmol/L
- 10.- MTX sérico (24hrs): _____
- 11.- MTX sérico (48hrs): _____
- 12.- Efectos Adversos: _____
1) S1 2) No
- 13.- La concentración de MTX fue: _____
1) Ideal 2) Intoxicación 3) Subtratado
- 14.- La eliminación del MTX fue: _____
1) Excelente 2) pobre
- 15.- Paciente de riesgo: _____
1) Riesgo habitual 2) Alto riesgo

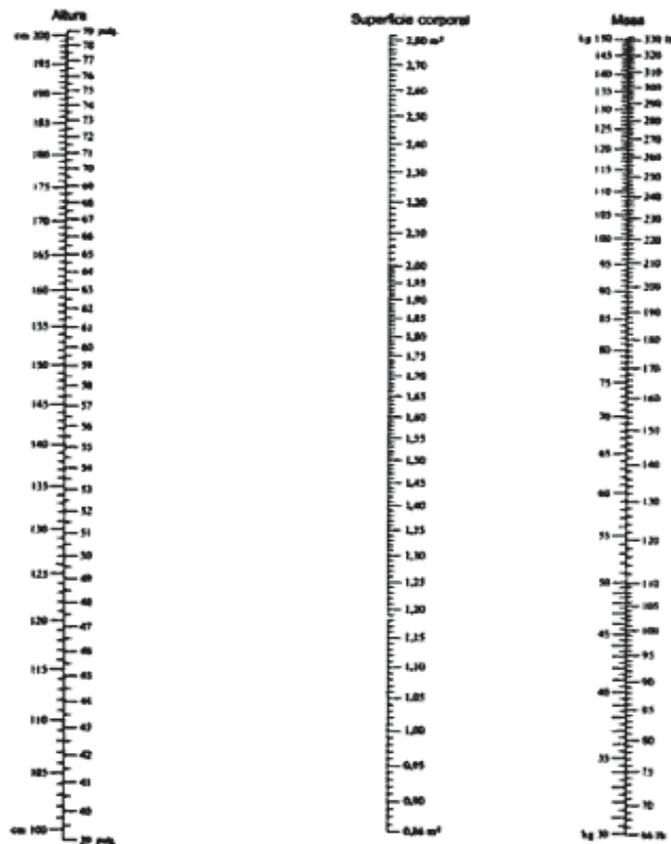
CALCULO DE DOSIS PEDIATRICAS

para determinar la dosificación se expresa como los mg de fármaco que se han de administrar por cada m^2 de superficie (SC) del paciente. Es la forma de expresar la dosis más utilizada en quimioterapia.

La SC se calcula uniendo con una línea recta el peso del paciente expresado en kg con una altura correspondiente expresada en cm en un nomograma. Obtenemos la SC en el punto de cruce con la columna que se encuentra en el medio. Se mide en m^2 .

$$\text{Dosis (mg)} = \text{dosis de fármaco (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC(m}^2\text{)}$$

La formula



BIBLIOGRAFIA Y REFERENCIAS

- 1.-Ramirez AP. "Farmacogenetica del Metotrexate en pacientes pediátricos con leucemia linfoblastica aguda", tesis de Maestria en Ciencias Quimicobiologicas, Instituto Politecnico Nacional, México D.F., 2009
- 2.- Abeijon PM. Heterocarbonucleosidos, síntesis y evaluación biológica", Edicion de Internet, books.google.com, marzo del 2002, consulta septiembre del 2010.
- 3.- Campbell MB.; Ferreiro MC.; Tordecilla JC.; Joannon PS.; Rizzardin CL.; Rodríguez NZ., "Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños", Revista chilena de pediatría versión impresa ISSN 0370-4106, Santiago, Chile jul. 1999, consulta septiembre del 2010.
- 4.- Lemus IG.; Bello A.; Editorial Bello, Vademecum farmacológico terapéutico, Editorial Andres Bello, Santiago de Chile, p. 708.
- 5.- Relling Milivoltio.; Fairclough D.; Ayers D.; Crom WR.; portamira JH.; Pui CH., "caracteristicas de los pacientes asociado con las concentraciones y la toxicidad del riesgo elevado del metotrexate" [abstract internet], St. Jude Memphis, agosto de 1994, [consulta septiembre del 2010]. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
- 6.- Mc Kenzie S. 2002. Hematología clínica. Editorial Manual Moderno, Estados unidos. Págs. 550-556
- 7.- Murphy P.; Lawrence W. Oncología Clínica. Editorial Organización Panamericana de la salud y organización mundial de la salud, 2da. Edición 1998; p. 652-585
- 8.- Wang LY, Bagg A. Chronic myelogenous leukemia: laboratory diagnosis and monitorin. Genes, chromosomes and cancer 2001; 32: 97-111.
- 9.- Ceballos EB. Fundamentos de oncología, Editorial SEO, Primera edición, 2006, Quito, Ecuador, p. 37-42
- 10.-Jiménez LM.; Montero Pérez FJ. Compendio de Medicina de Urgencias: guía terapéutica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 87
- 11.-Institutos Nacionales de Salud, National Cancer Institute (NCI), [internet], Leucemia Linfoblastica Aguda, Tratamiento PDQ, 2005, citado septiembre 2010. Disponible en , www.cancer.gov/español.
- 12.- Psaltigeral PS.; Macías MP.; Rodríguez MW. Programa de actualizacion continúa en pediatría, Las seis neoplasias más frecuentes en pediatría [edición de internet] Parte C, Libro 1, Leucemias Agudas, p. 13-20

- 13.- Mathews, Van Holde, Bioquímica, edit. McGraw Hill Interamericana
2da. Edición 2008; 800-806
- 14.- GARCIA JC. Oncología Clínica Básica, La dihidrofolato reductasa como diana de fármacos [edición de internet] p., Editorial ARAN, Madrid del 2000, p. 170-177, consultado agosto 2010. Disponible en www.books/google.mx/
- 15.- Chabner B, Allegra C, Curt G, Calabresi P. Fármacos antineoplásicos. En: Hardman J, Limbird L, Molinoff R, Ruddon R, Goodman A, editores. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9na ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 1320-5.
- 16.- Checa F, Álvarez M. Antimetabolitos. En: Samaniego E, editor. Fundamentos de Farmacología Médica. 5ta ed. Quito: Editorial de la Universidad Central del Ecuador; 1999. p. 1080-7.
- 17.- Robison LL. General principles of the epidemiology of childhood cancer. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Pediatric Oncology. 3a ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1997. p. 1111-2
- 18.- Harrison. 2006. Principios de medicina interna, vol. I y II Editorial Mc Graw Hill. Kasper, Braunwald. Fauci. Hauser. Longo. Jameson. p. 2263
- 19.- Robertson. Manual de Toxicología Clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento. Manual Moderno. México, D.F. sexta edición. 1998. p. 661-3
- 20.- Metzger ML., Howard SC, Fu LC y cols. Falla terapéutica en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en países de bajos recursos. [internet] The Lancet Ago 2003, consultado diciembre 2010. Disponible en www.siicsalud.com/dato/dat034/03o20010b.htm
- 21.- Hillman S. Kenneth A. Ault, Henry M. Rinder 2001 Hematology in Clinical Practice. Editorial Mc- Graw-Hill, 2005 E.U. p. 471
- 22.- Donelli MG; Zucchetti M; Robatto A; Perlangeli V; D'Incalci M; Masera G. "Pharmacokinetics of HD-MTX in infants, children, and adolescents with non-B acute lymphoblastic leukemia", Instituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy., marzo de 1995, consulta agosto 2010. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
- 23.- SP, Treon; BA, Chabner, "Concepts in use of high-dose methotrexate therapy" Clinical

Chemistry, Vol 42, 1322-1329, Copyright © 1996 by American Association for Clinical Chemistry Division of Hematology and Oncology, Harvard Medical School, Boston, USA [medline; pubmed abstract], consultado agosto 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

24.- the internet drug index [internet] E.U. Última revisión en RxList: nov.20 2007. Consultado en enero 2011. Disponible en www.rxlist.com/trexall-drug.htm

25.- Vademécum principios activos [internet], Madrid España, última revisión febrero 2008, [consulta diciembre 2010] Disponible en www.vademecum.es/principios-activos-metotrexato-l01ba01

26.- Medciclopedia, vademécum de la A a la Z [internet], Madrid España, última revisión diciembre 2010, [consulta diciembre 2010] www.medciclopedia/medicina/methotrexate

27. - Michael EW; Mary A; Lloyd YY. Farmacocinetica Clinica Basica, editorial Dias de Santos, segunda edicion, Madrid España 1994. p 217-8

28.- Lorenzo P.; Moreno A.; portoles A.; Leza JC.; Lizasoain I. Farmacologia Básica y Clínica, editorial Panamericana, 18va edición. Buenos Aires, Argentina p. 544

29.- TEVA PHARMACEUTICALS MÉXICO, TRIXILEM [internet], Huixquilucan, Estado de México. Disponible en www.facmed.unam.mx/bmnd/plm.../50331.htm. [Consulta junio 2010].

30.- Toziano RR; Gímene MC; Ledesma F; Flores CA. "Acute toxicity of high dose of Methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia" [abstract internet] Med. infant; 5(4):266-269, dic. 1998. Consultado julio 2010

31.- Aquerreta I; Aldaz A; Giráldez J; Sierrasesúmaga L., "Pharmacodynamics of high-dose methotrexate in pediatric patients"., Pharmacy Department, University Hospital of Navarra, Pamplona, Spain. 2002 Sep, [medline;pubmed abstract], consultado agosto 2010. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

32.- Joannon P, I, Campbell M, Tordecilla j., "High-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of relation between serum methotrexate concentration and creatinine clearance". Division of Pediatric Hematology-Oncology, Santiago, Chile. Pediatr Blood Cancer. 2004 Jul, consulta Julio 2010. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

33.- Xu W; Tang Y; Song H; Shi S; Yan S. "Retrospective study on elimination delay of methotrexate in high-dose therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia in China"., Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, PR China., J Pediatr Hematol Oncol. 2007 Oct 29., [medline;pubmed abstract], consultado agosto 2010. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

34.- Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, Kaji H, Egawa T, Chayama K, "Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia", Okayama, Japan, 2008 Nov, [medline;pubmed abstract], consultado agosto 2010. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

35.- 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?" Department of Pediatric Oncology University Hospital Brno, Children's Hospital, Republic. 2005. [medline; pubmed abstract], consultado agosto 2010. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

36.-Manual TDx/TDxFLx XSYSTEM, Abbott Laboratories [instructive] , Abbott Park, IL USA, september 2005, [consultado diciembre 2010]

37.- Manuel Repetto, Guillermo Repetto Kuhn, Toxicología Fundamental, FIA, cuarta edición 2005, editorial Díaz de Santos. p. 539