



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

COORDINACIÓN GENERAL ACADÉMICA

Coordinación de Bibliotecas

Biblioteca Digital

La presente tesis es publicada a texto completo en virtud de que el autor ha dado su autorización por escrito para la incorporación del documento a la Biblioteca Digital y al Repositorio Institucional de la Universidad de Guadalajara, esto sin sufrir menoscabo sobre sus derechos como autor de la obra y los usos que posteriormente quiera darle a la misma.

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA



TESIS DE GRADO

DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA

PERFIL FARMACOCINÉTICO DE METOTREXATO A DOSIS ALTAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACIÓN A
LA REMISIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

M. en F. Fabiola Patricia Medina Barajas

GUADALAJARA, JALISCO. JUNIO DE 2016

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA



TESIS DE GRADO DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA

PERFIL FARMACOCINÉTICO DE METOTREXATO A DOSIS ALTAS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DURANTE LA FASE DE CONSOLIDACIÓN A LA
REMISIÓN DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

M. EN F. FABIOLA PATRICIA MEDINA BARAJAS

DIRECTORA DE TESIS: DRA. EN C. ANA ROSA RINCÓN SÁNCHEZ
CO-DIRECTOR DE TESIS: DR. EN C. R. OSCAR GONZÁLEZ RAMELLA
CO-DIRECTORA DE TESIS: DRA. EN C. ELBA M. ROMERO TEJEDA

GUADALAJARA, JALISCO. JUNIO DE 2016

Agradecimientos Especiales

Este estudio se realizó durante el período de Enero 2012 a Enero 2016 en el Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” como proyecto Doctoral para obtener el grado de Doctor en Farmacología.

Durante este período la alumna Fabiola Patricia Medina Barajas con código de registro 320458 fue becada por CONACYT para permanecer en el Programa de Doctorado en Farmacología, en la Universidad de Guadalajara bajo la dirección de la Dra. en C. Ana Rosa Rincón Sánchez.

En Septiembre de 2014 CONACYT asignó a la alumna la Beca Mixta para realizar una estancia en el extranjero durante 3 meses. La Asociación Universitaria Iberoamericana de Postgrados asignó una beca que consistía en patrocinar el billete de avión ida y vuelta desde y hasta la capital del país (de origen y destino). Esta estancia se realizó en la Universidad de Salamanca en España en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, bajo la dirección del Dr. José Martínez Lanao, durante el período de Septiembre-Diciembre 2014.

En Enero 2015 CONACYT asignó a la alumna la Beca Mixta para realizar una estancia en el extranjero durante 9 meses. Por otro lado, la Fundación Carolina asignó una beca para cursar en este período el Master en Salud Mental. Esta estancia se realizó en la Universidad Rovira i Virgili en España en el Departamento de Histología y Neurotoxicología, bajo la dirección del Dr. Manel Santafé Martínez, durante el período de Enero-October 2015.

DEDICATORIA

Este trabajo lleva el nombre de muchas personas, cada una realizó una gran aportación durante el desarrollo de este documento. Es la culminación de una fase de mi vida. Una etapa maravillosa, llena de aventuras, risas, llanto, alegrías y vaivenes.

Quiero dedicar este proyecto a los niños, a todos en general, que son unos ángeles con pies y manos que andan por ahí, sin que podamos ver sus alas.

A los niños, que día a día se levantan con la esperanza de vivir un día más, de curarse, de tener la oportunidad de un mañana. A los niños que sin saber porque, enfermaron de algo llamado leucemia, a los guerreros que se fueron antes de decir adiós, a los niños que fueron parte primordial de este estudio.

Espero que en algo podamos ayudar a sobrellevar el tratamiento de la leucemia con mejores resultados para ustedes, los protagonistas y el motivo real de esta investigación.

AGRADECIMIENTOS

A mis amigos que son parte de mi familia, esa que uno puede elegir.

A mis maestros de vida, que han sido los pilares que han sostenido mis pasos, mi querida Dra. Ana Rosa y Dr. Fernando. Siempre, desde que los conocí han estado ahí para darme una mano y a veces el brazo entero, gracias porque me enseñaron el valor de pedir ayuda y el amor para brindarla.

A mis compañeras de aventuras en el hospital que siempre, siempre, siempre estuvieron apoyando mis pasos, ayudándome con cada petición, aguantando mis malos ratos y animándome cuando decaía, Mayis, Monze y Argelia, las adoro chiquitas.

Gracias a la QFB. Carmen Zavala por su apoyo, paciencia y consideraciones siempre.

Gracias a mis maestros de Farmacocinética, Dr. César, Dra. Elba, Dra. Ana y Dr. José, que me enseñaron lo que hizo posible culminar en este proyecto.

Gracias a la Dra. Selene y Dr. Oscar por su apoyo y por acompañarme en este proyecto.

Al Dr. Manel Santafe, gracias por elegirme, por tu paciencia y tus charlas siempre amenas, por tus catas de vino, por tu sutil manera de corregirme, gracias por la oportunidad de vivir una de las mejores experiencias de mi vida en Europa.

A mis padres, Jesús y María que siempre me reciben con un amor incondicional, que me aguantan todo, que lloran y ríen conmigo, mi querida familia que es mi punto de apoyo.

A mis hermanos que los amo con todo mi corazón.

Gracias a mi abuela que me enseñó tantas cosas. Gracias preciosa, porque me acompañaste toda mi vida, gracias por aguantar, por ser fuerte hasta el final, por quedarte un poquito más, gracias por tus oraciones, por tu bondad hacia mí, por tu amor incondicional, gracias por mostrarme con amor el camino, este que llamamos vida. Te hecho de menos.

INDICE

Agradecimientos especiales.....	II
Dedicatoria.....	III
Agradecimientos.....	IV
Abreviaturas.....	VI
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Marco teórico.....	3
Antecedentes.....	32
Planteamiento del problema.....	34
Justificación.....	34
Hipótesis.....	35
Objetivos.....	35
Metodología.....	35
Resultados.....	40
Discusión.....	49
Limitaciones.....	54
Conclusiones.....	55
Perspectivas.....	56
Bibliografía.....	57

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMO	Aspirado de médula ósea
cp	Concentración plásmatica
FC	Farmacocinetica
h	Horas
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
L	Litros
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
m ²	Metros cuadrados
mg	Miligramos
MLL	Leucemia linfoblástica mixta (del inglés)
mL	Mililitros
MTX	Metotrexato
NK	Natural killer
NONMEM	Modelo no lineal de efectos mixtos (del inglés)
PKS	Sistema farmacocinético (del inglés)
RNL	Regresión no lineal
QT IT	Quimioterapia intratecal
SCT	Superficie corporal total
SNC	Sistema nervioso central
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
μM	Micromoles
VO	Vía oral
V _c	Volumen de distribución del compartimento central
V _{ct}	Volumen de distribución total
V _{ee}	Volumen de distribución en estado estacionario
K ₁₀	Constante de velocidad de eliminación del fármaco
K ₁₂	Constante de transferencia de fármaco del compartimento 1 a compartimento 2
K ₂₁	Constante de transferencia de fármaco del compartimento 2 al compartimento 1
α	Constante de distribución aparente
β	Constante de eliminación aparente
Cl	Aclaramiento (del inglés)
t _{1/2}	Tiempo de vida media
UPC	Unidad de Patología Clínica

RESUMEN

Los estudios farmacocinéticos (FC) para la optimización de dosis, tienen un papel protagónico en avances de la terapia antineoplásica y permiten mayor supervivencia de los pacientes con neoplasias. El metotrexato (MTX) es un antineoplásico con relación directa entre la concentración plasmática y el valor predictivo de su eficacia y toxicidad. La monitorización del MTX ayuda a identificar pacientes de riesgo, ajustar la dosis y establecer medidas correctoras; se asocia a la reducción de la incidencia de efectos adversos graves y de muertes.

Se ha reportado que existe una amplia variabilidad interindividual en el perfil farmacocinético de MTX. Además se ha asociado mayor toxicidad a algunos cambios en los parámetros farmacocinéticos. Por otro lado, se reconoce la asociación de las concentraciones séricas y su valor predictivo de toxicidad temprana. No se ha reportado el perfil FC de MTX en población pediátrica en pacientes atendidos en el Hospital Civil.

El objetivo del estudio fue determinar el perfil FC de MTX a dosis altas en pacientes pediátricos durante la fase de consolidación a la remisión de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo, en el que se evaluaron expedientes de pacientes de 1 a 18 años de edad que recibieron dosis de MTX en la fase de consolidación del tratamiento de LLA y se reportaron los valores de los niveles séricos de MTX, se incluyeron pacientes atendidos en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" del 2009-2015. Este estudio es considerado como investigación sin riesgo, apegado a la declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas, el protocolo fue sometido a los Comités de Ética e Investigación del Hospital. Para el estudio FC se utilizó el modelo de dos compartimentos, que se analizó a través de la regresión no lineal (RNL) y el método Bayesiano, la técnica de iteraciones de Nelder y para el aclaramiento con el peso ideal (Crockoft-Gault), con el programa Abottbase-Pharmacokinetic System (PKS).

En este estudio obtuvimos información de 172 sujetos de los que se incluyeron 148 para el análisis, 45% niñas y 55% niños, con 7.2 años de edad promedio y concentraciones promedio máximas de MTX de 47.22 $\mu\text{mol/L}$. Los parámetros observados en el perfil farmacocinético de MTX a dosis altas de MTX en pacientes pediátricos durante la fase de consolidación a la remisión de LLA no presentaron diferencias estadísticamente significativas con otras poblaciones, excepto para los valores estimados para K_{10} y α que fueron significativamente menores al ser comparados con el perfil descrito en la literatura.

INTRODUCCIÓN

La leucemia es una neoplasia de las células hematopoyéticas que proliferan inicialmente en la médula ósea y posteriormente se diseminan a la sangre e incluso a otros tejidos¹.

Los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos que se enfocan a la optimización de los esquemas de dosificación, han tenido un papel protagónico en algunos avances de la terapia antineoplásica y se reconoce que permiten una mayor supervivencia de los pacientes con neoplasias como la leucemia linfoblástica aguda (LLA)².

El metotrexato (MTX) es un fármaco antineoplásico, de los más estudiados hasta el momento. Se encuentra una relación directa entre la concentración plasmática y el valor predictivo de su eficacia y toxicidad³. Esta circunstancia permite que, cuando se administra a dosis altas, la monitorización del MTX se considera una práctica habitual en los países desarrollados, que ayuda a identificar pacientes de riesgo, ajustar la dosis de ácido folínico y establecer medidas correctoras complementarias. El proceso de monitorización del MTX se asocia a la reducción de la incidencia de efectos adversos graves y de muertes relacionadas con altas concentraciones de MTX⁴.

En la práctica clínica habitual se dispone de un reducido número de datos concentración/tiempo y debe aceptarse una pérdida de precisión en el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales. El método de estimación Bayesiano se ha utilizado para paliar este problema, permite obtener con suficiente confiabilidad, los parámetros farmacocinéticos individuales al combinar el análisis de un número limitado de concentraciones plasmáticas del fármaco, en un paciente determinado, con parámetros farmacocinéticos correspondientes a una población de características fisiológicas y fisiopatológicas similares a las del paciente monitorizado. La monitorización clínica del MTX utilizando métodos de ajuste Bayesiano, permite predecir en qué momento se alcanzarán concentraciones plasmáticas por debajo del nivel umbral de toxicidad ($0.05 \mu\text{M}$)^{5,6}, a partir de un reducido número de datos de concentración/tiempo.

El objetivo del presente trabajo fue determinar el perfil farmacocinético de MTX en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

MARCO TEÓRICO

Leucemia

El cáncer es un padecimiento que se debe a alteraciones en los mecanismos que controlan el crecimiento y la proliferación celular, los cuales son mediados por el control genético que regula el ciclo celular, en respuesta a señales de proliferación e inhibición. La pérdida de la regulación celular que da origen a la mayoría los tipos de cáncer se debe, primordialmente al daño en dos grupos de genes: los protooncogenes y los genes supresores tumorales⁷.

Las leucemias son un grupo muy heterogéneo de enfermedades malignas derivadas de la transformación en algún punto del comisionamiento celular de las células madre hematopoyéticas, con la consecuente proliferación y propagación de células transformadas o malignas a la sangre, médula ósea y otros tejidos^{8,9}. Las leucemias pueden ser de origen linfoide o mieloide, de acuerdo a la célula progenitora neoplásica desencadenante; o bien se pueden clasificar en agudas y crónicas, en función de la etapa de maduración en la que se encuentre la célula neoplásica.(ver Figura 1)¹⁰

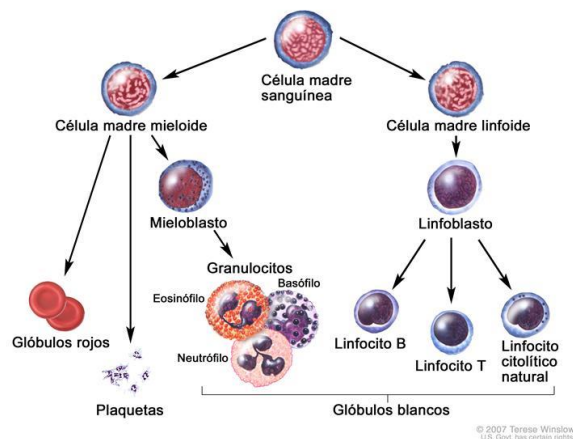


Figura 1 Linajes hematopoyéticos. Tomado de: PDQ National Cancer Institute

Las neoplasias linfocíticas pueden originarse a partir de células que se encuentran en una fase anterior a la diferenciación de una célula madre en linfocitos T, B o NK; o a partir de células en diferentes etapas de maduración después de esta diferenciación de las células madre. Así, leucemias linfocíticas agudas surgen de una célula progenitora linfoide temprana que puede dar lugar a células con fenotipo B, T o NK. Por otra parte, la leucemia linfocítica crónica surge de un progenitor más maduro de linfocitos T o B⁸.

Epidemiología de la Leucemia

La LLA es el padecimiento maligno más frecuente a nivel mundial¹¹. Representa el 35% de todas las neoplasias malignas de los 0 a los 18 años de edad. Este tipo de leucemia representa el 75% de todas las formas de leucemia aguda¹². Su incidencia varía de 3-5 casos por cada 100,000/año, siendo más común en el género masculino¹².

La leucemia es la segunda causa de muerte en niños de 5 a 14 años y la séptima causa de muerte en niños de 1 a 4 años de edad. Las leucemias agudas ocupan del 95-97% de todas las leucemias de la población infantil¹³. El riesgo de padecer la enfermedad llega a su máximo a los 4 años de edad y luego disminuye alrededor de los 50 años¹⁴.

Diagnóstico de la Leucemia

Por lo general, la leucemia se diagnostica en la primera infancia o durante los primeros años posteriores al nacimiento. Sin embargo, en algunos casos, pueden pasar años antes de que aparezca la enfermedad.

Las células de la sangre y/o las de la médula ósea también se usan para¹⁵:

- Estudio citogenético
- Pruebas genéticas
- Inmunofenotipificación

Estas pruebas son para determinar el subtipo de LLA. Algunas de las pruebas pueden repetirse durante y después de la terapia, para medir los efectos del tratamiento.

La LLA puede desarrollarse a partir de linfocitos primitivos que se encuentran en varias etapas de desarrollo. Los principales subtipos o fenotipos se descubren mediante una prueba realizada a los linfoblastos leucémicos denominada *inmunofenotipificación*. Los principales fenotipos son los tipos de linfocitos T y de linfocitos B. Marcadores en los linfoblastos que se detectan mediante la inmunofenotipificación y que pueden resultar útiles para el médico incluyen el CD10, el antígeno común de la LLA¹⁵.

El examen de las células leucémicas mediante técnicas citogenéticas permite la identificación de anomalías cromosómicas o genéticas en las células. Por ejemplo, alrededor del 25% de los niños posee un exceso de cromosomas en sus células

leucémicas. Este hallazgo está asociado con un pronóstico favorable, mientras que una cantidad de cromosomas inferior a la normal, sugiere un pronóstico malo. Muchas otras anomalías cromosómicas pueden estar vinculadas a la LLA. Otra alteración común es una translocación entre los cromosomas 12 y 21¹⁵.

El inmunofenotipo y las anomalías cromosómicas de las células leucémicas son guías muy importantes para determinar la concentración de las combinaciones de medicamentos que se utilizarán en el tratamiento y la duración del mismo. Otras características importantes como guía de la intensidad del tratamiento incluyen la edad del paciente, la cantidad de glóbulos blancos y el grado de afectación del sistema nervioso central y de los ganglios linfáticos¹⁵. Existen técnicas moleculares sensibles que permiten la identificación de pequeñas cantidades de células residuales de leucemia en momentos en que la sangre y la médula ósea parecen normales. Este enfoque puede emplearse si la célula de leucemia tiene una anomalía molecular detectable. También puede permitir un seguimiento más sensible de los pacientes en remisión y puede ayudar a determinar si es necesario un tratamiento adicional. Puede que la detección de la enfermedad mínima residual en el día 29 del tratamiento (fin de la inducción) resulte útil para determinar si es necesario administrar otra terapia de inducción¹⁵.

Clasificación del Riesgo de la Leucemia

La clasificación de la leucemia en grupos de riesgo, se realiza de acuerdo a ciertas características de la enfermedad, el cual permite definir el tratamiento a aplicar. De manera general la asignación del riesgo es: pacientes de alto riesgo, pacientes de riesgo habitual y pacientes de bajo riesgo.

A continuación presentamos la asignación del riesgo¹⁶:

- Bajo: Pre B, índice ADN >1.16, edad 1-9.9 años, traslocación TEL/AML, leucocitos totales <50,000, no debe tener: SNC-3, LLA testicular, (9;22) BCR/ABL, (1;19) E2A/PBX, MLL (11q23), EMR (+), >1% blastos el día 26,
- Estándar: leucemia de células T, y los que no cumplan con bajo ni alto riesgo;
- Alto: (9;22) BCR/ABL, falla de inducción ó >1% blastos en AMO, EMR (+), AMO >0.1% de blastos en continuación (14 semanas post inducción), re-emergencia de EMR en una previa negativa o EMR (+) persistente.

En el Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” bajo el protocolo TOTAL XV se maneja el grupo de riesgo estándar y alto riesgo como grupo de alto riesgo y el grupo de bajo riesgo es considerado como riesgo estándar, eliminando así el grupo de bajo riesgo. Quedando la siguiente clasificación de riesgo:

- Estándar: Pre B, índice ADN >1.16, edad 1-9.9 años, traslocación TEL/AML, leucocitos totales <50,000, no debe tener: SNC-3, LLA testicular, (9;22) BCR/ABL, (1;19) E2A/PBX, MLL (11q23), EMR (+), >1% blastos el día 26,
- Alto: leucemias de células T (9;22) BCR/ABL, falla de inducción ó >1% blastos en AMO, EMR (+), AMO >0.1% de blastos
- en continuación (14 semanas post inducción), re-emergencia de EMR en una previa negativa o EMR (+) persistente, y los que no cumplan con bajo riesgo.

Genética de la Leucemia

Los trastornos clonales mieloides resultan de mutaciones adquiridas en un progenitor mieloides temprano. La alteración cromosómica resultante de la mutación primaria es a veces evidente en el análisis citogenético. Las traslocaciones, deleciones o inversiones de los cromosomas pueden resultar en la expresión de genes que codifican proteínas de fusión oncogénicas o la sobreexpresión o baja expresión de genes que codifican moléculas críticas en el control del ciclo celular, apoptosis u otras vías reguladoras⁸.

Las leucemias agudas evolucionan rápidamente y afectan principalmente a las células que no están totalmente desarrolladas o diferenciadas¹¹. La LLA, es una enfermedad biológicamente heterogénea, por lo cual es indispensable una caracterización de los linfoblastos en base a sus características morfológicas, inmunológicas, citogenéticas, bioquímicas, y moleculares para establecer el diagnóstico y el grupo de riesgo de la leucemia o para descartar otras posibles causas de la insuficiencia de la médula ósea así como para clasificar todos los subtipos¹⁰.

Para la confección más adecuada de la terapia se requiere de un estudio diagnóstico rutinario extenso, incluyendo la simple microscopía (en algunas ocasiones con tinciones especiales sobre todo para diferenciación de la de estirpe mieloides), estudios de inmunofenotipo, citogenética molecular y estudio genético. Mediante el uso de análisis de citogenética convencional y molecular, las leucemias agudas se han reconocido como una enfermedad genética, resultado de una serie de mutaciones adquiridas o heredadas

en la estructura de ciertos genes. Estas mutaciones se transmiten de la célula progenitor original transformada a sus descendientes clonales. La mayoría de las aberraciones genéticas se dividen en clases genéricas de desregulación funcional que alteran los programas normales de desarrollo hematopoyético mediante la elusión del control del ciclo celular, la inhibición de la diferenciación y la resistencia a apoptosis terapéutica en blastos leucémicos¹⁰.

La LLA resulta de una lesión genética adquirida del Ácido desoxirribonucleico (ADN) de una sola célula de la médula ósea. La enfermedad a menudo denominada “leucemia linfoblástica aguda”, porque la célula leucémica que sustituye a la célula de la médula ósea normal es el linfoblasto¹.

Se desconocen las causas precisas que desarrollan esta enfermedad y sólo el 5% de los casos se asocia con síndromes hereditarios como Down, Bloom y Nijmegen, la ataxia-telangiectasia, exposición a radiaciones ionizantes o la exposición a los fármacos quimioterapéuticos específicos. Estas enfermedades hereditarias se caracterizan por un defecto en la reparación del ADN, aneuploidía cromosómica o anormalidades cromosómicas, tales como traslocaciones^{17,18}. Así mismo existen casos aislados con ciertos factores que incrementan el riesgo para desarrollar LLA entre los que se encuentran el desarrollo e industrialización de las ciudades, la edad reproductiva de la madre, hábitos alimenticios de los padres, uso de alcohol y drogas durante el embarazo y la exposición a solventes y pesticidas¹⁹.

Aunque también se ha reportado que LLA se origina a causa de varias lesiones genéticas en células progenitoras sanguíneas comprometidas a diferenciación a células T, células B o células natural killer (NK), incluyendo las mutaciones que confieren la capacidad de autor renovación ilimitada y desarrollo celular¹⁹. Entre las lesiones genéticas más comunes en la LLA se reconocen principalmente a las translocaciones cromosómicas las cuales activan factores de transcripción y genes de fusión que pueden controlar en muchos casos la diferenciación y proliferación celular. La t(12;21) (p13;q22) es la translocación más frecuente en niños, genera el gen de fusión TEL-AML1, TEL-AML1 y que parece conducir a un desorden en el desarrollo temprano de linfocitos de linaje B, siendo un marcador de linfoblastos leucémicos. TEL es un regulador del desarrollo de células hematopoyéticas, esencial para hematopoyesis definitiva; mientras AML es

esencial para la hematopoyesis embrionaria definitiva. El cromosoma filadelfia o t(9;22) es la translocación más frecuente en adultos, que da origen al gen de fusión BCR-ABL; mediador en la regulación del ciclo celular, causando un trastorno proliferativo clonal. Así mismo, existen otras menos comunes como las t(1;19) y la t(4;11)^{19, 20}.

La t(1;19) se ha visto asociada a una baja incidencia en la recaída de la enfermedad hematológica, sin embargo, se asocia fuertemente a una alta tasa de incidencia en recaída al sistema nervioso central. Ésta translocación genera el gen de fusión TCF3-PBX1 que interfiere principalmente con la diferenciación hematopoyética ya que interrumpe la expresión de la familia de genes HOX y su diana en los factores transcripcionales TCF3. Se correlaciona con una cuenta leucocitaria alta pero no así con la raza. Está relacionado con una pobre resolución a la enfermedad a pesar de mostrar buena respuesta al tratamiento²¹.

Las mutaciones en el gen MLL (leucemia de linaje mixto) se describe como un gen promiscuo ya que da origen a más de 60 genes de fusión por lo cual se define como un gen promiscuo debido a que presenta diferentes puntos de quiebre. Los rearrreglos del gen MLL ocurren en aproximadamente 6% de LLA y se asocia con una pobre respuesta al tratamiento debido a la resistencia que presentan al tratamiento con L-asparaginasa. MLL se expresa altamente en el embrión en desarrollo y funciona como regulador transcripcional en la metilación de islas CpG y la acetilación y desacetilación de las histonas²².

También se ha visto involucrada mutaciones en el gen NOTCH1 que codifica para la proteína transmembrana NOTCH involucrada en el desarrollo de células T. Se pueden encontrar otras mutaciones o deleciones, poco frecuentes a nivel genético, que propician la evolución de LLA por ejemplo, la deleción genética o silenciamiento epigenético de CDKN2A, que codifica supresores tumorales. Las deleciones o mutaciones en el gen IKZF1 que codifica al factor transcripcional *Ikaros* involucrado en la linfopoyesis, se asocia a un mal pronóstico y riesgo de recaída. Esta mutación es frecuente en LLA con el gen de fusión BCR-ABL1 lo cual pudiera relacionarse con progresión a la malignidad; de la misma manera se han encontrado deleciones en genes involucrados con la diferenciación de linfocitos B como lo son TCF3 (E2A), EBF1 (EBF), LEF1, IKZF1 (*Ikaros*) e IKZF3 (*Aiolos*)^{21, 23}.

Consecuencias de la Leucemia

Con la LLA parece que es necesario que ocurran otras anomalías genéticas después del nacimiento, las que permiten una proliferación celular desordenada, como para provocar la enfermedad, ya que se descubren más mutaciones prenatales que casos de LLA infantil¹¹.

Las células leucémicas se pueden acumular en la membrana del cerebro y de la médula espinal, lo cual provocará dolor de cabeza o vómitos. Las células leucémicas también pueden acumularse en los testículos en una cantidad muy pequeña de pacientes. Además de los conteos bajos de glóbulos rojos y plaquetas, el examen de las células sanguíneas teñidas con un microscopio normalmente muestra la presencia de células blásticas leucémicas. Esto se confirma mediante el examen de la médula ósea con aspiración y biopsia¹.

Los efectos de la LLA son ¹⁵:

1. Acumulación y crecimiento descontrolados y exagerados de células denominadas "linfoblastos" o "blastos leucémicos", que no pueden funcionar como células sanguíneas normales.
2. Bloqueo de la producción de células normales de la médula ósea, lo cual lleva a una deficiencia de glóbulos rojos, de plaquetas y de glóbulos blancos normales, en especial de neutrófilos en la sangre. La LLA ocurre con mayor frecuencia durante la primera década de vida.

Tratamiento farmacológico de leucemia

Los enfoques de tratamiento son sometidos a intensivos estudios en todo el mundo y existen bases generales del tratamiento en los diferentes protocolos de tratamiento¹¹.

La edad del paciente, la presencia de pocas o muchas células de leucemia en la sangre y el tipo de linfocitos leucémicos determinados según su apariencia, inmunofenotipo o composición cromosómica pueden influir en el tipo de tratamiento administrado¹⁵.

Mecanismos de acción de los medicamentos antineoplásicos

La mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la LLA interactúan con el ADN. Cada tipo de medicamento funciona en forma diferente para destruir las células.

La combinación de diferentes tipos de medicamentos puede potenciar sus efectos. A continuación presentamos algunos grupos utilizados en el tratamiento de la LLA^{24, 25}.

Antibióticos antitumorales; por ejemplo: daunorrubicina, doxorubicina, mitoxantrona, idarrubicina, interactúan directamente con el ADN en el núcleo de las células, interfiriendo con la supervivencia celular.

Inhibidores de la tirosina quinasa son: mesilato de imatinib, dasatinib y nilotinib.

Inhibidores de enzimas reparadoras del ADN; actúan sobre determinadas enzimas que ayudan a reparar los daños al ADN. Estos medicamentos evitan que las enzimas funcionen y hacen que el ADN esté más susceptible a los daños. Como ejemplo tenemos: etopósido, tenipósido, topotecán.

Enzimas que evitan la supervivencia de las células tal como la L-asparaginasa y peg-asparaginasa.

Agentes que dañan el ADN; relacionados con el gas de mostaza, que han sido desarrollados para interactuar con el ADN, interrumpirlo y dañarlo. Ejemplos son: ciclofosfamida e ifosfamida.

Antimetabolitos, son sustancias químicas análogas a los nucleótidos, que forman ADN o ARN. Se modifican lo suficiente a partir de la sustancia química natural de modo tal que cuando la sustituyen, bloquean la capacidad de las células de formar ARN o ADN, evitando que la célula crezca. Ejemplo de ellos son: azacitidina, clofarabina, citarabina, cladribina, fludarabina, hidroxiaurea, mercaptopurina, MTX, tioguanina, nelarabina.

Medicamentos que evitan la división celular, interfieren con las estructuras celulares necesarias para permitir la división celular. Por ejemplo la vincristina.

Hormonas sintéticas, al ser administradas en dosis altas, puede matar las células de leucemia, son: prednisona, prednisolona y dexametasona.

Esquema Terapéutico de Leucemia Linfoblástica Aguda

El tratamiento de LLA en el paciente pediátrico se clasifica en tres fases. La primera fase se denomina inducción a la remisión, la segunda es consolidación a la remisión y la tercera es mantenimiento como se muestra en la figura 2. Como terapia preventiva se administra adicionalmente reforzamientos que van dirigidos al SNC con quimioterapia vía intratecal (QT IT)¹⁷.

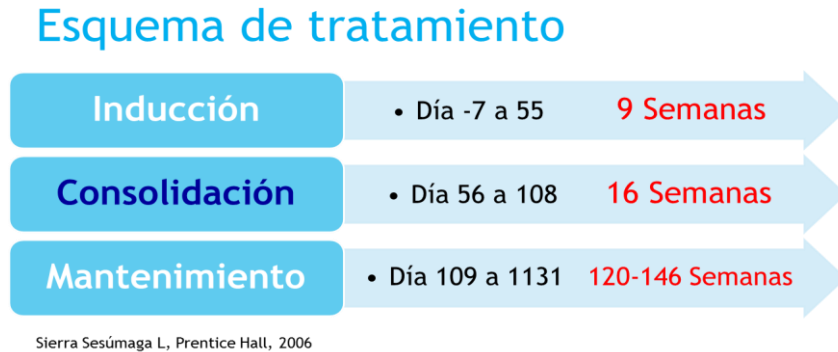


Figura 2. Fases del esquema de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

Una de las características fundamentales para lograr el éxito terapéutico, es lograr aplicar el protocolo de tratamiento en el tiempo y forma indicados. Ajustar las dosis y los tiempos de administración de todas las fases del tratamiento es primordial para mantener la intensidad planeada en la terapia manteniendo bajo control los efectos adversos de los mismos. Regularmente la reducción de las dosis o la disminución de la intensidad del tratamiento se asocian al desarrollo de eventos adversos y toxicidad con los antineoplásicos.

“Terapia de inducción” es el término utilizado para denominar la fase inicial del tratamiento con medicamentos. Los medicamentos específicos utilizados, las dosis administradas y el horario de la administración dependen de varios factores, incluidos la edad del paciente, las características de la leucemia y su salud general¹. La terapia de inducción es administrada durante el primer mes (ver tabla 1), y puede incluir: doxorrubicina intravenosa, L-asparaginasa inyectable intramuscular o intravenosa, vincristina intravenosa, esteroides (dexametasona o prednisona) orales, MTX inyectado en el líquido cefalorraquídeo, citarabina inyectada en el líquido cefalorraquídeo¹⁵.

Tabla 1. Esquema de tratamiento de la fase de inducción a la remisión de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos. Protocolo Total XV¹⁶

Agente	Dosis y forma de administración	N° dosis	Esquema
Prednisona	40 mg/m ² /día VO (en 3 dosis)	84	Día -7 al 21
Vincristina	1.5 mg/m ² /semanal IV	4	Día 0, 7, 14, 21
Daunorrubicina	25 mg/m ² /semanal IV	2	Día 0, 7.
L-Asparaginasa	10,000 U/m ² /dosis IM (3 dosis en 1 semana)	6-9	0, 2, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18
Ciclofosfamida	1000 mg/m ² /dosis IV	1	Día 21
Citarabina	75 mg/m ² /dosis IV	8	Día 22-25, 29-32
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² /dosis VO	14	22 – 31
MTX/hidrocortisona/AraC	Edad (meses) IT 13 - 23: 8mg/16mg/24mg 24-35: 10mg/20mg/30mg >36: 12mg/24mg/36mg	2-4	Día 0, 7, 14, 21
Aspirado de Médula ósea		2	Día 0, 14.

IV: intravenoso, IM: intramuscular, VO: vía oral, IT: intratecal, *Edad en meses

Profilaxis del Sistema Nervioso Central (SNC) es parte del tratamiento debido a que las células de LLA a menudo se acumulan en las membranas de la médula espinal y del cerebro. Si esto no se trata, las meninges pueden albergar a las células de leucemia y dar lugar a una recaída en este sitio (leucemia meníngea). Por este motivo, el tratamiento denominado “profilaxis del SNC” también se dirige a esos sitios¹⁵. El tratamiento implica la administración intratecal de medicamentos, como el MTX, en la columna vertebral, o radiación con rayos X en el recubrimiento del SNC¹.

La terapia posterior a la remisión tiene como blanco terapéutico las células residuales de leucemia que no se pueden detectar en exámenes de sangre ni de médula ósea. Al igual que en la fase de inducción, los factores individuales como la edad del paciente, su capacidad de tolerar un tratamiento intensivo, los hallazgos citogenéticos, la disponibilidad de un donante de células madre y otros factores pueden influir en el enfoque utilizado. En la mayoría de los casos, la quimioterapia posterior a la remisión también incluye medicamentos no utilizados durante el tratamiento de inducción¹.

La fase inmediata posterior a la inducción es llamada consolidación a la remisión (ver tabla 2 y 3). El tratamiento es a base de MTX intravenoso y una tioguanina, usualmente mercaptopurina, así como tratamiento intratecal para la profilaxis de SNC.

Tabla 2. Agentes farmacológicos administrados durante la fase de consolidación.
Protocolo Total VX¹⁶

Agente	Dosis y forma de administración	Dosis	Esquema
MTX	5 g/m ² /dosis (IV)	1	Día 56- 72 - 88 - 104
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² /dosis (VO)	56	Día 50- 104
MTX/HDC/Ara-C	*13 - 23: 8mg/16mg/24mg 24 - 35: 10mg/20mg/30mg >36: 12mg/24mg/36mg (IT)	1	Día 56- 72 - 88 - 104
Aspirado de médula ósea		1	Día 56- 104

IV: intravenoso, VO: vía oral, IT: intratecal, *Edad en meses

Tabla 3. Esquema terapéutico por ciclo de la fase de consolidación

DÍAS	1	2	3	4
MTX 5g/m ² (33% en 1H y 67% para 23H)	X	X		
Toma de muestra sanguínea para niveles de MTX (cada 12H)		X	X	X
Intratecal (Citarabina, MTX, Hidrocortisona)	X			
Ácido folínico 15 mg/m ² (cada 6H, 3-5 dosis)			X	X
Mercaptopurina 25 mg/m ² (cada 24H)	X	X	X	X

Descripción de un ciclo de quimioterapia, duración planeada de 4 días por ciclo, la fase de consolidación consiste en la administración de 4 ciclos.

El esquema se repite en los ciclos 1, 2, 3 y 4 del protocolo Total XV¹⁶, se planea que esta fase concluya en 56 días. Un ciclo de MTX se administra cada 14-16 días.

El ciclo requiere 4 días de hospitalización y con un descanso de 10 a 12 días hasta el siguiente ciclo. La administración de la intratecal es el mismo día en que se aplica el MTX. Todos los días de la fase de consolidación se indica tomar mercaptopurina vía oral.

En la tabla 4 se describen los mecanismos de acción y RAM, de los medicamentos indicados vía IV en la fase de consolidación.

Tabla 4. Aspectos farmacológicos de los quimioterapéuticos

Quimioterapéutico	Mecanismo de acción	RAM más frecuentes
METOTREXATO	Antimetabolito que se une a la reductasa de dihidrofolato y bloquea la reducción de dihidrofolato en ácido tetrahidrofólico, la depleción de este último conduce a agotamiento de precursores de ADN e inhibición de la síntesis de ADN y purinas	Estomatitis, leucopenia, depresión de la médula ósea, náuseas y molestias abdominales, hepatotoxicidad aguda y crónica, aracnoiditis química, pneumonitis intersticial, fibrosis intersticial, mucositis, gingivitis, glositis, enteritis.
ÁCIDO FOLÍNICO	Es un derivado del ácido tetrahidrofólico, una variante reducida del ácido fólico; no requiere ser activado mediante reducción por la reductasa de dihidrofolato; permite la síntesis de purina y timidina, necesarias para la eritropoyesis normal; constituye el cofactor necesario ante el bloqueo por MTX; penetra a las células a través del mismo sistema de transporte activo que el MTX.	Dermatológicas: exantema, prurito, eritema, urticaria Hematológicas: trombocitosis Respiratorias: sibilancias Diversas: reacciones anafilactoides
MERCAPTOPURINA	Inhibe la conversión de 5-fosforribosil pirofosfato en 5 fosforribosilamina de ácido inosínico a adenilosuccínico, e impide la conversión de este en adenílico, bloquea la conversión de ácido inosínico en xantílico. Inhibe las enzimas de xantina oxidasa, poli nucleótido fosforilasa, nicotinamido adeniltransferasa. Interfiere la acción de los piridinucleotidos y la coenzima A.	Irritación digestiva, depresión de la médula ósea, necrosis hepática, ictericia colestásica, nefropatías, malformaciones fetales, abortos, inmunodepresión, alopecia, alteración de la espermatogénesis, hiperuricemia.

Durante la infusión de MTX es necesario alcalinizar la orina del paciente y forzar la uresis, para prevenir intoxicaciones. Por lo que se administran 50 miliequivalentes de bicarbonato de sodio en las soluciones para hiperhidratar a un volumen de 3000 mL/m² el objetivo será mantener la uresis media por encima de 100mL/hora. En caso de que el paciente manifieste algún evento adverso, el médico tratante indica la aplicación de medidas de soporte y cuidados médicos necesarios; en su caso puede suspender o retrasar la administración del ciclo de MTX. El MTX puede o no reiniciarse según la evolución del paciente como se muestra en la figura 3.

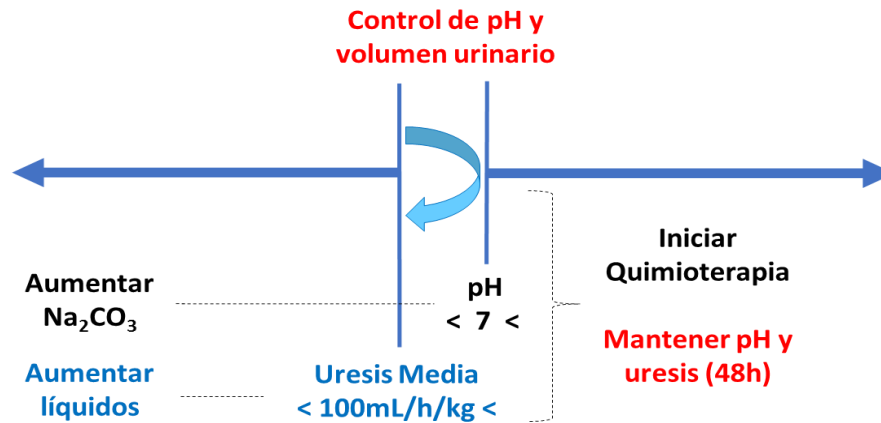


Figura 3. Control de pH urinario y volumen urinario para inicio de infusión con metotrexato

La monitorización de MTX se realiza como parte de la rutina del manejo hospitalario. Las concentraciones plasmáticas de MTX son utilizados como indicador de toxicidad. De acuerdo a los resultados se realizan ajustes en la administración de la dosis de ácido folínico, que es el antídoto que ayuda a manejar las intoxicaciones por MTX. Más adelante explicamos cómo se realiza el ajuste de dosis de ácido folínico.

Reacciones adversas por uso de quimioterapia antineoplásica

La quimioterapia antineoplásica puede afectar tejidos que normalmente requieren una tasa alta de división celular para seguir funcionando.

Los niveles altos de renovación celular tienen lugar en la membrana de la boca, la membrana de los intestinos, la piel y los folículos pilosos. Esto explica por qué después de la quimioterapia son comunes las úlceras en la boca, la diarrea y la caída del pelo¹. Las náuseas y los vómitos pueden ser una característica angustiante del tratamiento. Las causas pueden ser complejas. Los efectos son el resultado de acciones sobre los intestinos y sobre centros del cerebro que, al ser estimulados, provocan el vómito. Es posible administrar medicamentos que contrarrestan náuseas y vómitos, para evitar o aliviar estos efectos secundarios en caso de que ocurran¹. Los efectos a largo plazo de la terapia contra el cáncer son problemas médicos que duran meses o años una vez terminado el tratamiento, por ejemplo la fatiga relacionada con el tratamiento.

Los efectos tardíos son problemas médicos que no se desarrollan o no aparecen hasta años después de terminado el tratamiento. Los problemas cardíacos son un ejemplo de

un efecto tardío. Varios factores pueden influir sobre el riesgo de padecer los efectos a largo plazo o tardíos, incluyendo el tipo y la duración del tratamiento, la edad en el momento del tratamiento, el sexo del paciente, entre otros.

Las antraciclinas, tales como la daunorrubicina, que pueden usarse para tratar a niños o adultos con LLA, se han asociado con lesiones del músculo cardíaco o insuficiencia cardíaca crónica. Cuando la radioterapia en el pecho se combina con estos agentes quimioterapéuticos, el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca es posible al recibir dosis menores de los medicamentos ²⁶. Puede que los niños padezcan efectos secundarios del tratamiento que afecten su proceso de aprendizaje a corto como a largo plazo.

Es posible que el tratamiento de niños con LLA provoque deficiencias de crecimiento o esterilidad. Se ha observado osteoporosis y neoplasias malignas secundarias luego del tratamiento con medicamentos, radioterapia o trasplante de células madre²⁵.

Los pacientes que se encuentran en remisión deben seguir siendo examinados regularmente por sus médicos. Luego de la inducción de la remisión y el final de la terapia posterior a la remisión, es importante realizar periódicamente una evaluación minuciosa del estado de salud del paciente, de las cantidades de células sanguíneas y de la médula ósea. Conforme se avance en el tratamiento, se puede aumentar el período de tiempo entre las evaluaciones, pero estas evaluaciones deben continuar indefinidamente¹⁵.

Tratamiento de soporte

Fiebre

Los pacientes con fiebre son atendidos con tratamiento antipirético y/o antibióticos hasta que una etiología infecciosa pueda ser excluida^{11, 16}.

Náusea y vómito

Los pacientes son medicados con ondansetrón, previo a recibir la quimioterapia y durante su administración. Según la valoración médica continuará con el tratamiento y se podrán realizar ajustes en la terapia de antiemesis, en caso de persistir con la sintomatología se indicarán otros antieméticos, tales como metoclopramida y/o dexametasona^{11, 16}.

Dolor

Los pacientes con manifestación de dolor por la enfermedad o asociado al tratamiento, reciben analgesia adecuada indicada por clínica del dolor^{11, 16}.

Neutropenia

Los pacientes con neutropenia con conteo celular menor a $750/\text{mm}^3$, de acuerdo a la valoración médica pueden recibir tratamiento con filgrastim hasta su recuperación^{11, 16}.

Alteraciones metabólicas:

Es importante considerar el manejo de las alteraciones metabólicas para prevenir o tratar la hiperuricemia y la hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria, así como casos esporádicos hipercalcemia resultante de la lisis celular espontánea o inducida por la quimioterapia²⁶.

Los pacientes con gran carga de células leucémicas deben recibir hidratación oral y fosfato de aglutinante (hidróxido de aluminio en los casos con un nivel relativamente alto de calcio y carbonato de calcio en las personas con nivel bajo de calcio)¹⁶. Los pacientes con gran carga de células leucémicas, con o sin hiperuricemia (por ejemplo, del $\text{CMB} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$, ácido úrico $\geq 7.5 \text{ mg/dl}$ o $\geq 6.5 \text{ mg/dl}$ en pacientes < 13 años) se dará manejo con hidratación, alopurinol, y el uso juicioso de alcalinización con la administración de bicarbonato de sodio para mantener el pH urinario entre 6.5-7.4¹⁶.

Hiperleucocitosis

Para los pacientes con hiperleucocitosis extrema (es decir, leucocitos $> 300 \times 10^9/\text{L}$), aféresis exanguinotransfusión (en niños pequeños) pueden ser considerados¹⁶.

Pancitopenias

Los pacientes con prolongada (> 3 semanas) anemia inexplicable (hemoglobina $< 7\text{g/dl}$) o neutropenia ($\text{RAN} < 300/\text{mm}^3$)¹⁶. Cualquier manifestación clínica que requiera tratamiento de soporte será valorada por el médico para su control y manejo.^{25, 27}

Metotrexato

Como hemos mencionado previamente el MTX es un antimetabolito de la familia de los folatos. Es un análogo de la aminopterinina, producto que también deriva del ácido fólico²⁵.

En la figura 4, se muestra la estructura química de MTX:

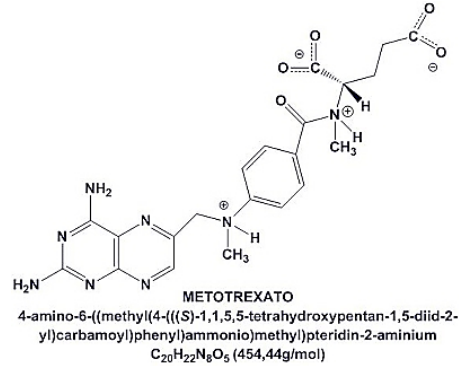


Figura 4. Estructura química de metotrexato

Mecanismo de acción de metotrexato

El MTX entra en la célula mediante el transportador de folatos reducidos (RFC1, también llamado SLC19A1) y forma poliglutamatos (PG) que se acumulan dentro de la célula. Una vez dentro, el MTX PG inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas al inhibir diferentes enzimas metabólicas de estas vías: la dihidrofolato reductasa (DHFR), la timidilato sintetasa (TS) y la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formiltransferasa /IMP(ATIC)²⁸, como se muestra en la figura 5.

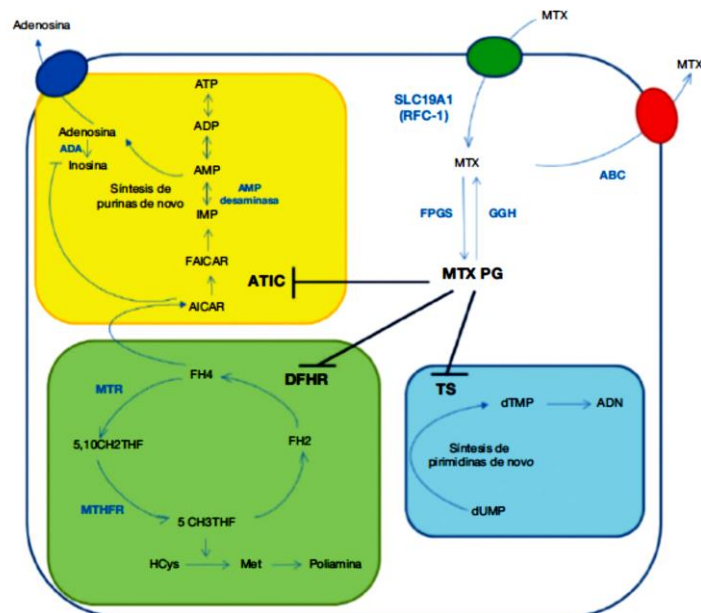


Figura 5. Mecanismo de acción de metotrexato

Al inhibir DHFR, e indirectamente la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), disminuye la reducción de la dihidrofolato a tetrahidrofolato (THF). THF es un precursor del cofactor 5 metil-THF, que contribuye en la metilación de la homocisteína para su conversión a metionina. La metionina es un intermediario necesario para la síntesis de poliaminas, fundamentales para el crecimiento y la replicación celular²⁸.

La MTHFR no se inhibe directamente por MTX, pero está influenciada por MTX a través de sus efectos en la cadena de folato intracelular. MTX PG también inhibe la TS, una enzima esencial en la biosíntesis de pirimidinas, que convierte desoxiuridilato en desoxitimidilato²⁸.

El MTX PG inhibe ATIC causando acumulación intracelular de 5-aminoimidazol 4-carboxamida ribonucleótido (AICAR) y una disminución de 10-formil AICAR (FAICAR). El acúmulo de AICAR aumenta la inhibición de la ADA (adenosín desaminasa), lo que conlleva un aumento de adenosina extracelular, uno de los mecanismos de acción del MTX. Por otro lado, la disminución de FAICAR afecta secundariamente en la vía del ATP, produciendo una disminución en la síntesis de purinas de novo²⁸. La retención de MTX dentro de la célula se ve facilitada por la poliglutaminación. Este proceso puede ser revertido por la enzima gamma glutamil hidrolasa (GGH) y facilita el flujo de salida de MTX. La salida de MTX de la célula se produce a través de la familia de transportadores ABC²⁸.

Farmacocinética de Metotrexato

La monitorización farmacocinética de MTX es una estrategia útil para predecir las concentraciones plasmáticas y así ajustar las dosis de los rescates con ácido fólico con el fin de disminuir los efectos adversos, pero sin comprometer la eficacia¹. Los aspectos cinéticos disponibles en la literatura sugieren que el MTX se ajusta a un modelo farmacocinético bicompartimental, el cual describiremos más adelante²⁹.

El MTX se distribuye en pequeñas cantidades en la leche materna y se ha reportado que atraviesa la placenta. No se alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo y mantiene concentraciones sostenidas en riñones e hígado. Presenta metabolismo hepático través del CYP3A4 y se biotransforma en un metabolito activo, 7-hidroxi metotrexato. Se une a proteínas entre el 50-60%. El tiempo de la concentración

sérica máxima es para la administración oral de 0.5-4 horas, mientras que vía parenteral es de 0.5-2 horas. La vida media (terminal) a dosis: $<30 \text{ mg/m}^2$ es de 3-10 horas y dosis $>30 \text{ mg/m}^2$ 8-15 horas. Se elimina en pequeñas cantidades en las heces y se excreta principalmente sin modificar en la orina (90%), por filtración glomerular y secreción activa por el túbulo renal mientras que del 1-11% de una dosis se elimina como metabolito 7-hidroximetrexate.

El objetivo terapéutico o ventana terapéutica de MTX en LLA a dosis altas, es mantener niveles plasmáticos elevados $1000 - 100 \mu\text{M}$ durante períodos de 12-36 horas³⁰. Conocer las concentraciones séricas de MTX es la base para tomar decisiones para iniciar y continuar el rescate de leucovorin. El período óptimo para medir las concentraciones en plasma de MTX y determinar el riesgo de toxicidad es de entre 24 y 48 horas después de la iniciación de MTX.

Cuando los niveles de MTX son superiores a $5 \mu\text{M}$ a las 48h de haber iniciado la infusión de MTX, se requiere de rescate adicional, por ejemplo, $10 \mu\text{M}$ de MTX requiere 15 mg/m^2 de leucovorin cada 6h \times 8 dosis³¹. Las concentraciones de MTX se miden a las 48h y en intervalos de 24h a partir de entonces, se continua con la dosis de leucovorin y se ajusta hasta que la concentración de MTX es inferior a $0.5 \mu\text{M}$ ³² como se muestra en la figura 6.

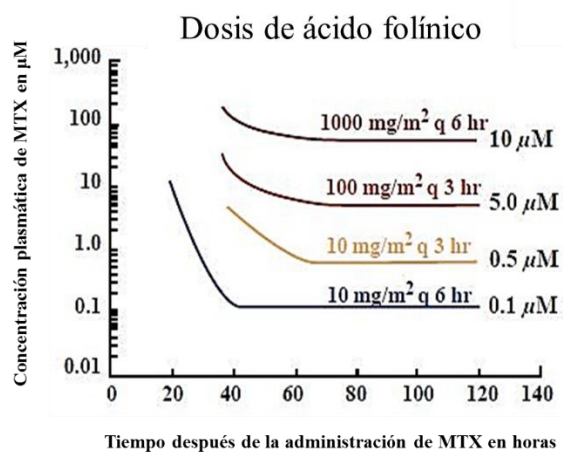


Figura 6. Ajuste de dosificación de ácido fólico de acuerdo a las Cp de MTX

Modelos farmacocinéticos

Para comprender el comportamiento de los medicamentos se han propuesto modelos farmacocinéticos que describen la concentración plasmática de los fármacos en el tiempo tras una determinada pauta de administración³³. Un modelo farmacocinético, representa una relación entre los valores observados como por ejemplo las concentraciones plasmáticas del fármaco y los factores que afectan a dicho valor como la función renal o hepática³⁴. En los modelos compartimentales utilizados en farmacocinética, se asume que el fármaco se distribuye de manera uniforme en diferentes espacios en el cuerpo, dependiendo del número de espacios, se considerará un modelo monocompartimental, bicompartimental etc. Se asume también, que la concentración del fármaco varía en el tiempo, en función de parámetros farmacocinéticos individuales, la vía de administración y la dosis suministrada al paciente.

Cuando se conocen los parámetros es posible aplicar una ecuación farmacocinética para predecir la concentración de fármaco en un determinado compartimento tras la administración de una dosis aplicada con cierta vía de administración.

Cuando se quiere generalizar una ecuación farmacocinética para que ésta sea aplicable a un gran número de pacientes, debe tenerse en cuenta la variabilidad interindividual de los sujetos y su influencia en los parámetros farmacocinéticos. Además en la práctica clínica se dispone de un escaso número de concentraciones plasmáticas para cada paciente por lo que es necesario disponer de un método robusto que proporcione estimaciones acertadas de concentración de fármaco.

Inicialmente cuando la investigación añadió el análisis de la farmacocinética en los seres humanos, los estudios farmacocinéticos estaban enfocados hacia el individuo y se diseñaban para obtener la máxima información de la disposición de los fármacos en un individuo. Fue años más tarde que se incrementó el interés en la determinación de parámetros farmacocinéticos poblacionales, los cuales definen el comportamiento farmacocinético típico de un fármaco en un gran número de pacientes.

Desde los primeros trabajos de Sheiner y col.³⁵ se demostró que el conocimiento de los parámetros farmacocinéticos medios, es insuficiente para determinar la dosis apropiada en un paciente individual. La variabilidad interindividual en la cinética de población de los pacientes también es un parámetro importante a tomar en cuenta. Por lo tanto, el análisis

de los parámetros farmacocinéticos, deberá proporcionar no sólo los parámetros individuales, sino también los valores estimados de las características de la población (medias y varianzas) de dichos parámetros³⁶. Un buen modelo de población permite aplicar de manera efectiva el método Bayesiano para predecir las concentraciones séricas de los pacientes y además otorga la información para elaborar regímenes de dosificación en los que no se posee información previa sobre los parámetros farmacocinéticos individuales, por lo que se debe recurrir al conocimiento poblacional³³.

Las características de población incluyen: los valores medios de los parámetros³³, la relación cuantitativa con las características fisiológicas del individuo³⁴ (Ej. peso corporal, función hepática, etc) y su variabilidad entre la población de pacientes³⁵. Estas características son fundamentales para el diseño de regímenes de dosificación en un paciente concreto. El principal problema a la hora de obtener esta información es que se requieren suficientes datos de concentración sérica del fármaco para obtener estimadas de los parámetros farmacocinéticos de cada individuo y suficientes individuos para que sean representativos de la población de pacientes³⁷.

Análisis Farmacocinético con Abottbase-Pharmacokinetic System: PKS

El programa de computadora denominado Abottbase-Pharmacokinetic System (PKS) es un software que utiliza principios farmacocinéticos con objeto de diseñar regímenes de dosificación³⁸.

El programa realiza una estimación individual de los parámetros farmacocinéticos y de acuerdo a ellos establece las dosis necesarias para alcanzar concentraciones séricas dentro del margen de concentraciones terapéuticas del fármaco.

Cuando no se dispone de datos específicos de dosificación y concentraciones séricas del fármaco, el programa permite también estimar “a priori” pautas de dosificación basada en parámetros farmacocinéticos generales de población. Estos parámetros proceden de diferentes estudios clínicos contrastados y se asume que han sido establecidos en pacientes cuyas características demográficas y fisiopatológicas son similares a las del paciente que se dosifica. El programa PKS, versión 1.00, se presenta en el sistema operativo MSDOS versiones 2 a 6³⁸.

El programa está constituido por tres partes fundamentales:

1.- SETUP: proporciona las opciones que definen las especificaciones del hardware y software adecuadas a cada usuario. Permite además editar y/o añadir información específica correspondiente tanto a los fármacos incluidos inicialmente como a los posteriormente adicionados.

2.- PKS: proporciona asistencia al clínico en la optimización e individualización de la terapia farmacológica, contribuyendo la parte del programa específicamente destinada a la monitorización de fármacos.

3.- UTILITY: proporciona funciones que incluyen análisis de datos de poblaciones específicas, determinación de la capacidad predictiva, análisis no compartimental y archivo de pacientes.

SETUP

La figura 7 recoge esquemáticamente las diferentes opciones contenidas en esta parte del programa (SETUP). Cada fármaco incluye información sobre formas disponibles de dosificación, límites cuantitativos en la entrada de datos, parámetros farmacocinéticos, factores de disposición que afectan a su farmacocinética, efectos de la unión a proteínas y métodos de análisis de los parámetros (figura 7). No obstante, es posible su modificación para los fármacos ya existentes o generarla para éstos u otros fármacos siempre que se disponga de información suficientemente contrastada³⁸.

SETUP

Configuración general del sistema	Añadir/editar fármaco	Borrar fármaco	Informe de datos del fármaco	Datos pendientes de imprimir	Formato de recogida de datos	Verificación del sistema PKS
Límites y unidades	Información básica		Imprimir informe	Visualización del informe		
Control del uso del programa	Entrada de límites		Imprimir protocolo	Imprimir/borrar informes		
Hardware	Régimen de dosificación por defecto					
Colores de la pantalla	Formas de dosificación		IV IM Oral			
Claves de acceso	Parámetros farmacocinéticos					
Comentarios del informe		Monocompartimental lineal	Bicompartimental lineal	Tricompartimental lineal	Monocompartimental no lineal	
Imprimir comentario del informe	Factores de disposición					
Formato del informe	Efecto de la unión a proteínas					
Clasificación del paciente	Análisis de parámetros					

Figura 7. Esquema de las opciones contenidas en la sección SETUP³⁸

En la figura 4, cada columna representa un campo de actividad dentro del SETUP. En el caso de las formas de dosificación se muestran al lado derecho las tres formas posibles para el software IV, IM y Oral. El campo de los parámetros farmacocinéticos disponibles se muestran a la derecha de su campo, en cuatro tipos, tres de ellos en el modo lineal y uno como no lineal.

PKS

La sección de PKS del programa, que tiene como objetivo la individualización de las posológicas del fármaco en el paciente. En ella se analiza la información demográfica y clínica específica del paciente, su historia de dosificación y los datos de concentración sérica para determinar en cada paciente sus parámetros farmacocinéticos más probables. De acuerdo con ellos pueden establecerse, en caso necesario, los requerimientos de dosificación adecuados para mantener las concentraciones séricas del fármaco dentro del margen terapéutico³⁸.

Dentro de la opción de estimación/optimización es posible seleccionar las estimadas iniciales en aquellos casos en que no se desee utilizar los definidos en el SETUP.

El programa permite realizar la estimación de los parámetros por regresión lineal y no lineal y en este último caso con o sin incorporar algoritmo Bayesiano. La opción para cálculos de dosificación (Dose calculator) realiza predicciones posológicas basadas en los parámetros farmacocinéticos estimados en cada paciente³⁸.

El programa permite además representar gráficamente la evolución de las concentraciones séricas del fármaco, siendo posible la estimación de la concentración del fármaco a cualquier tiempo, tanto para la historia de dosificación inicial como para la simulada. Pueden obtenerse dos tipos de informes correspondientes a la historia real de dosificación y a las pautas de dosificación aconsejadas a partir de parámetros farmacocinéticos estimados³⁸.

UTILITY

El programa PKS contiene una tercera sección de utilidades (UTILITY), que proporciona diferentes opciones que permiten³⁸:

1. Analizar los datos obtenidos rutinariamente en clínica, proporcionando parámetros farmacocinéticos medios en grupos específicos de población seleccionados de acuerdo a criterios previamente definidos y comparar las concentraciones predichas por el programa frente a las concentraciones reales del fármaco para evaluar la capacidad predictiva del mismo.
2. Realizar análisis no compartimental de datos para generar parámetros modelo independientes de un fármaco determinado.
3. Archivar y recuperar del archivo, grupos de pacientes.
4. Agrupar y reconstruir el archivo de datos con objeto de disminuir la memoria ocupada.

El análisis de los datos incluye criterios de búsqueda que permiten definir la población de pacientes que van a analizarse, utilizando también los datos de concentraciones de estos pacientes para evaluar la capacidad predictiva del programa. Deben definirse además las características del análisis de los datos que se desea realizar en función del algoritmo utilizado. De la realización de dicho análisis se obtienen informes que recogen no solo la estadística básica relativa tanto a parámetros farmacocinéticos como a errores de predicción, sino también un listado de los pacientes en los que dicho análisis fue efectuado, junto a sus características demográficas y clínicas³⁸.

Fundamentos Teóricos del Programa PKS

El PKS es un programa de farmacocinética clínica que evalúa desde un punto de vista cuantitativo la evolución de las concentraciones que alcanza un fármaco en la circulación sistémica. Esta evaluación puede ser descrita de una forma adecuada mediante diferentes modelos matemáticos que representan al organismo como un sistema de compartimentos (modelos compartimentales) en los que generalmente se asume que la eliminación y la transferencia compartimental es de primer orden o lineal³⁹.

El programa permite utilizar modelos mono, bi y tricompartmentales con distintos tipos de administración (orden cero y orden uno), a efectos ilustrativos y por ser los más ampliamente utilizados comentaremos los modelos mono y bicompartimental tras la administración por perfusión endovenosa³⁹.

El modelo monocompartimental asume que el organismo es una unidad cinética homogénea en la que la distribución del fármaco desde el espacio vascular a los tejidos es instantánea (figura 8)³⁸.

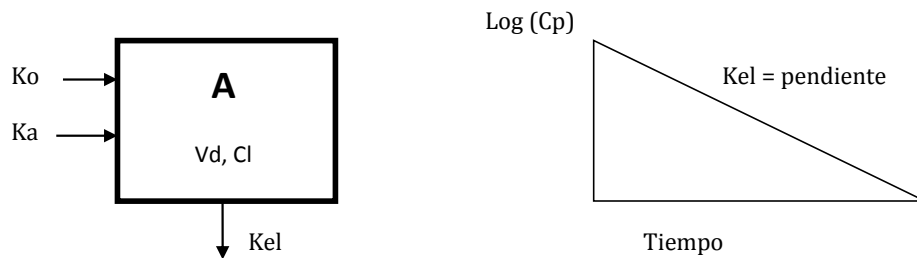


Figura 8. Esquema general de un modelo monocompartimental

La evolución de las concentraciones en este modelo se describe de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$C_t = \frac{K_o}{Cl_t} (1 - e^{-k_e T}) \cdot (e^{-k_e(t-T)}) \quad \text{Ecuación 1.}$$

Donde:

\$C_t\$ es la concentración de fármaco a tiempo \$t\$, \$K_o\$ es la velocidad de perfusión (mg/h), \$T\$ es la duración de la misma (h), \$K_e\$ es la constante de velocidad de eliminación de primer orden, \$t\$ es el tiempo transcurrido desde el inicio de la perfusión, \$Cl_t\$ el aclaramiento sistémico total.

Los parámetros a estimar son el aclaramiento plasmático (Cl_t) y el volumen aparente de distribución (V_d). El Cl_t se define como el volumen de sangre que se depura completamente del fármaco en la unidad de tiempo (l/h) y para fármacos eliminados fundamentalmente por el riñón está relacionado con el aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) como se observa en la figura 9, índice del grado de función renal, mediante la siguiente expresión³⁸:

$$Cl_t = Cl_{nr} + P \cdot Cl_{cr}$$

Ecuación 2.

Donde:

Cl_{nr} es el aclaramiento no renal

P es la pendiente o velocidad de cambio en el aclaramiento del fármaco con respecto al Cl_{cr} (aclaramiento de creatinina)

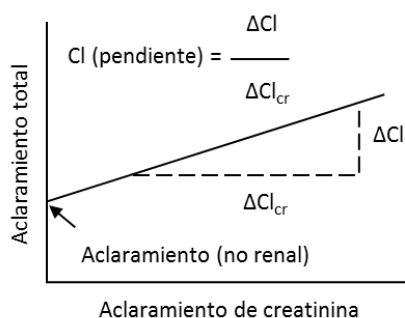


Figura 9. Relación lineal entre el Aclaramiento total y el aclaramiento de creatinina para un fármaco excretado por vía renal³⁸.

El volumen de distribución es un parámetro aparente que define la relación existente entre la dosis administrada y la concentración inicial a tiempo cero³⁹.

Estos parámetros estimados en cada paciente a partir de los datos de dosificación y concentraciones séricas de fármaco disponibles permiten diseñar los regímenes de dosificación adecuados para alcanzar concentraciones máximas y mínimas dentro del margen terapéutico. Para ello se utilizan las ecuaciones correspondientes a la administración del fármaco en un régimen de dosis múltiples que incorporan a la ecuación 1, el término relativo a la acumulación del fármaco³⁸.

$$\frac{1 - e^{-nke\tau}}{1 - e^{-ke\tau}}$$

Ecuación 3.

Donde:

n el número de dosis, Ke es la constante de velocidad de eliminación de primer orden, τ el intervalo posológico

El modelo bicompartimental consta de un comportamiento central, generalmente considerando como el espacio vascular y los tejidos altamente irrigados y un compartimento periférico formado por tejidos poco irrigados como el músculo y la grasa³⁹. Como se muestra en la figura 10.

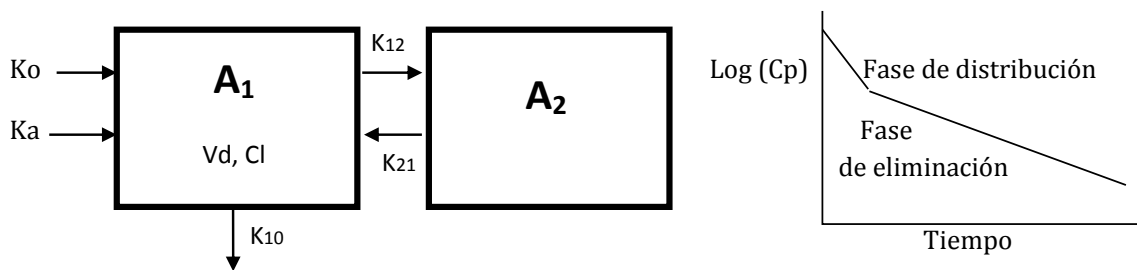


Figura 10. Esquema general de un modelo bicompartimental

Tras la administración endovenosa, las concentraciones del fármaco en el compartimento central descienden rápidamente durante la fase distribución, mientras que en el compartimento periférico aumentan inicialmente hasta alcanzar un valor máximo, estableciéndose un equilibrio entre los compartimentos central y periférico. La cantidad de fármaco en el compartimento central ($A_1(t)$) puede describirse mediante la siguiente ecuación³⁹:

$$\frac{d A_1(t)}{dt} = K_o - K_{10} A_1(t) - K_{12} A_1(t) + K_{21} A_2(t) \quad \text{Ecuación 4.}$$

Donde:

$A_2(t)$ es la cantidad de fármaco en el compartimento periférico a tiempo t K_{10} ($K_{10}=Cl/V_c$) la constante de velocidad de primer orden de eliminación desde el compartimento central K_{12} y K_{21} las constantes de velocidad de transferencia entre ambos compartimentos.

La integración y resolución de la ecuación 4 permite obtener la siguiente expresión:

$$C_t \frac{K_o}{V_c} \frac{(K_{21}-\alpha)}{-\alpha(\beta-\alpha)} = (1-e^{-\alpha T}) e^{-\frac{(K_{21}-\alpha)}{\beta} \alpha(t-T)} + (a-e^{-\beta T}) e^{-\beta(t-T)}$$

Ecuación 5.

Donde:

α y β las constantes de velocidad asociadas a las fases de rápida y lenta disposición respectivamente y V_c el volumen aparente del compartimento central.

Se estiman los mismos parámetros descritos en el modelo compartimental (Clnr, P y CIT) incluyendo además K_{12} , K_{21} , V_c , α , β y volumen de distribución en el equilibrio (V_{dss}) definido de acuerdo a la siguiente ecuación³⁹:

$$V_{dss} = V_c \left(1 + \frac{K_{12}}{K_{21}} \right)$$

Ecuación 6.

Las necesidades de dosificación del paciente se derivan también de las ecuaciones de dosis múltiples que incorporan la ecuación 5, el término de acumulación correspondiente (ecuación 3).

Estimación con Regresión No Lineal

Para estimar los parámetros farmacocinéticos de modelos compartimentales se utiliza habitualmente el análisis de regresión lineal y regresión no lineal (RNL). El programa de PKS dispone de ambos tipos de regresión. El análisis de RNL es un proceso iterativo que permite determinar el conjunto de parámetros farmacocinéticos que minimizan una función objetivo (F. obj) o una suma de desviaciones cuadráticas pesadas que se describe mediante la siguiente ecuación³⁹.

$$F \text{ obj} = \sum_{i=1}^n \frac{(C_{pi} - C^{\cdot}pi)^2}{\sigma_i^2}$$

Ecuación 7.

Siendo:

n el número de concentraciones de fármaco disponibles, C_{pi} la i -ésima concentración de fármaco determinada, $C^{\cdot}pi$ la i -ésima concentración predicha de acuerdo al modelo farmacocinético propuesto, σ_i es la desviación estándar de $C^{\cdot}pi$

Por tanto la diferencia residual entre una concentración predicha (C'_{pi}). La σ_i o también denominado término de pesada, asigna una cantidad relativa de incertidumbre sobre la concentración predicha, de manera que cuando se incrementa ésta se reduce la influencia que tiene la concentración de fármaco sobre la estimación final de los parámetros farmacocinéticos³⁹.

El programa PKS estima σ_i mediante la siguiente expresión:

$$\sigma_i = C_{pi} \cdot C_v + \text{Stec} \quad \text{Ecuación 8.}$$

Donde CV y Stec son el coeficiente de variación del ensayo y la sensibilidad de la técnica analítica utilizada. Este CV incluye no sólo la variabilidad en la técnica analítica sino también errores en tiempos de muestreo, en el modelo farmacocinético y en los tiempos de administración y obtención de muestras³⁹.

Estimación con el Modelo Bayesiano

La función objetivo cuando se utiliza el algoritmo Bayesiano se transforma en la siguiente expresión:

$$F_{\text{obj}} = \sum_{i=1}^n \frac{(C_{pi} - C'_{pi})^2}{\sigma_i^2} + \sum_{j=1}^m \frac{(P_j - P'_j)^2}{\sigma_j^2} + \sum_{k=1}^l \frac{(\log(P_k) - \log(P'_k))^2}{\sigma_k^2} \quad \text{Ecuación 9.}$$

Siendo:

M y L el número de parámetros farmacocinéticos con distribución normal y logaritmo normal respectivamente, P_j y P'_j los j-ésimos parámetros farmacocinéticos medio poblacional e individualmente predicho en los que se asume distribución normal y σ_i la desviación estándar del P_j . Los correspondientes valores de dichos parámetros para una distribución logaritmo normal son P_k , P'_k y σ_k . El programa asume distribución logaritmo normal para todos los parámetros farmacocinéticos excepto la biodisponibilidad.

La utilización de un algoritmo Bayesiano supone pues incorporar información sobre los parámetros farmacocinéticos, así como de sus distribuciones, en grupos homogéneos de población. Cuando el número de datos de concentración sérica del fármaco disponibles es pequeño, las técnicas bayesianas evitan predicción de parámetros muy

diferentes de los medios de población, minimizando la influencia de posibles errores en las concentraciones de fármaco determinadas. No obstante, a medida que el número de concentraciones del fármaco aumenta, se reduce la influencia de los parámetros iniciales de población. La fiabilidad en la estimación de estas técnicas supone tener en cuenta los siguientes pasos³⁹:

1. El número de grados de libertad, es decir, la diferencia entre el número de datos de concentración por paciente y el número de parámetros del modelo a estimar, debe ser mayor o igual a uno.

2. Valores elevados en la Fobj indican una mala calidad de los datos o una especificación incorrecta del modelo farmacocinético, aunque también puede ser el resultado de una infraestimación del error esperado en los datos; por el contrario valores pequeños de Fobj indican la bondad de los datos y una selección correcta del modelo farmacocinético, aunque también puede deberse a una sobreestimación en los errores esperados de los datos.

3. El paciente debe corresponder al subgrupo de población en el que se han definido los parámetros farmacocinéticos iniciales.

4. Incrementando la desviación estándar de los parámetros de población o reduciendo la desviación estándar asociada con la concentración de fármaco predicha se reducirá la influencia de estos parámetros cuando se utiliza el algoritmo Bayesiano.

ANTECEDENTES

En México la LLA representa el 75% de los casos de leucemia infantil ²⁰ y de acuerdo a al Censo Nacional de Población en México de 2005, se estima que anualmente hay de 1200 a 1400 casos nuevos de leucemia¹⁴.

En el Hospital Civil de Guadalajara se atienden en promedio 50 pacientes de nuevo diagnóstico con LLA por año. La tasa de sobrevida libre de enfermedad (SLE) reportada en el estudio de Memphis Total XV se encontró 91.7% SLE en riesgo estándar y del 68.5% de SLE en alto riesgo¹⁶. Las principales causas de muerte fueron: sangrados seguidas, infecciones sistémicas, síndrome de lisis tumoral y progresión de la enfermedad. Se ha identificado que el abandono del tratamiento en el caso de pacientes en alto riesgo representa un 20% de los casos, en los que se connota que los efectos adversos derivados del tratamiento son una de las razones para abandonarlo. Se ha reportado que no hay diferencias en la farmacocinética de MTX en pacientes en recaída y pacientes libres de enfermedad⁴⁰.

Se ha encontrado que existen polimorfismos genéticos en la enzima tetrahidrofolato reductasa, responsable del metabolismo del MTX a 7-hidroximetotrexato. Se ha reportado que aumenta significativamente la vida media y el área bajo la curva de MTX en sujetos con este polimorfismo. Por otro lado, también se encontró disminución en la eliminación y el aclaramiento del fármaco. Se asoció significativamente a mayor toxicidad y recaídas de la enfermedad⁴¹.

Se han reportado los parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica, utilizado un modelo bicompartimental con el método Bayesiano, con una variabilidad interindividual entre el 25-108%²⁹. Mientras que con el modelado con NONMEM, en el que utilizaron como covariables la edad, el peso y la creatinina sérica, obtuvieron una variabilidad entre el 44-95%⁴².

A continuación se presenta en la tabla 5 algunos reportes en los que se aplicó el modelo bicompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos de MTX y que reportaron buena correlación. En cada caso se describe el programa de software utilizado para el análisis de los datos.

Tabla 5. Descripción de las características del modelo farmacocinético aplicado para el estudio de metotrexato en diferentes poblaciones

Autor	Dx	Edad	Dosis MTX g/m ²	Modelo	Programa
Rousseau y cols (2002)	Osteosarcoma	4,5-23a	7,5-36	BC	NPMEM®
Aumente y cols (2006)	LLA	6m-17 a	3	BC	NONMEM®
Piard y cols (2007)	LLA	2-16 a	5	BC	NONMEM®
Odoul y cols (1999)	LLA	9m-15 a	8	BC	P-Pharm®
Faltaos y cols (2005)	Linfoma, Linfoma Burkitt, LLA	62 a	1-8	BC	NONMEM®

Estudios que han encontrado correlación en la aplicación de un modelo bicompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos de MTX.⁴³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La toxicidad y la eficacia de MTX se han correlacionado a las concentraciones séricas del fármaco. Sin embargo, por otro lado se ha reportado una alta variabilidad interindividual en la farmacocinética del mismo. Se desconoce cómo es el perfil farmacocinético de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda que son atendidos en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

Pregunta de investigación

¿Cómo es el perfil farmacocinético de MTX a dosis altas en pacientes pediátricos durante la fase de consolidación a la remisión de leucemia linfoblástica aguda?

JUSTIFICACIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 75% de los casos de leucemia infantil y de acuerdo al Censo Nacional de Población en México de 2005, se estima que anualmente hay de 1200 a 1400 casos nuevos de leucemia. En el Hospital Civil de Guadalajara se atienden en promedio 57 casos nuevos por año, de los cuales 50 son de tipo linfoblástico.

Se ha reportado que existe una amplia variabilidad interindividual en perfil farmacocinético de MTX. Además se ha asociado mayor toxicidad a algunos cambios en los parámetros farmacocinéticos. Por otro lado, se reconoce la asociación de las concentraciones séricas y su valor predictivo de toxicidad temprana.

Aun no se ha reportado un perfil farmacocinético de MTX en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de la población mexicana. Consideramos que la realización de este estudio es relevante ya que será realizado en el servicio de hematología-oncología pediatría del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” en cual se atienden 50 casos nuevos por año en promedio de leucemia linfoblástica aguda.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

El perfil farmacocinético de MTX a dosis altas en pacientes pediátricos durante la fase de consolidación a la remisión de leucemia linfoblástica aguda no difiere de otras poblaciones; ni existen variaciones significativas en los parámetros obtenidos con el método lineal y Bayesiano; siendo entonces las concentraciones séricas de MTX iguales en cada ciclo y en la fase global de tratamiento cuando se comparan entre los sujetos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir el perfil farmacocinético de MTX a dosis altas en pacientes pediátricos durante la fase de consolidación a la remisión de leucemia linfoblástica aguda

Objetivos específicos

Estimar los parámetros FC con el método lineal y Bayesiano
Comparar las concentraciones plasmáticas por ciclo tratamiento
Comparar los parámetros FC con otra población

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Descriptivo retrospectivo.

Sede del estudio

La sede del estudio será el servicio de Hematología-Oncología pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”

Consideraciones Éticas

Este estudio es considerado como Investigación sin riesgo, tipo I, clasificado así por el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud. Esta investigación no requirió la carta de consentimiento informado debido a que los datos fueron tomados del expediente clínico. Apegado a la declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas. El protocolo se aprobó por el Comité de Ética del Hospital con el número de registro 0105/16 HCJIM/2016.

Universo de estudio

Expedientes de pacientes de 1 a 18 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en fase de consolidación del tratamiento con MTX a dosis de 5 gramos por metro cuadrado de superficie corporal, atendidos en el hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". La identificación de los casos se realizará en el sistema Sisafe: Criterios de búsqueda: medicamento: MTX, edad: 1-18 años, período de estudio: 1 de Enero de 2012 - 31 de Diciembre de 2014. Los casos identificados serán extraídos para verificar la información clínica y farmacoterapéutica en la historia clínica o documento fuente, se obtendrán la siguiente información: datos demográficos: edad, estatura, peso, género, historia de dosificación de MTX, datos de concentración plasmática (Cp) de MTX, concentración y aclaramiento de creatinina, concentración de albumina sérica, concentración de alfa-1 glicoproteína ácida, historia farmacoterapéutica y medicación concomitante, diagnóstico, patologías e indicación del MTX, presencia de embarazo, obesidad y estadio clínico de la leucemia.

En cada ciclo de tratamiento se administraba MTX intravenoso en una infusión de 24 horas, al terminar la infusión se extraía una muestra sanguínea del paciente para medir la concentración plasmática de MTX a esta muestra se le denominó primer nivel (N1), a las 36 horas de haber iniciado la infusión se tomaba la segunda muestra sanguínea y se denominó N2, finalmente a las 48 horas de iniciada la infusión se extraía la tercera muestra sanguínea denominada N3. Este control se realizó durante cada ciclo de tratamiento. En la figura 11, se muestra la línea del tiempo del desarrollo de la fase de consolidación. Los datos de las Cp de MTX estaban reportadas en el expediente clínico y fueron las que recogimos para el análisis.

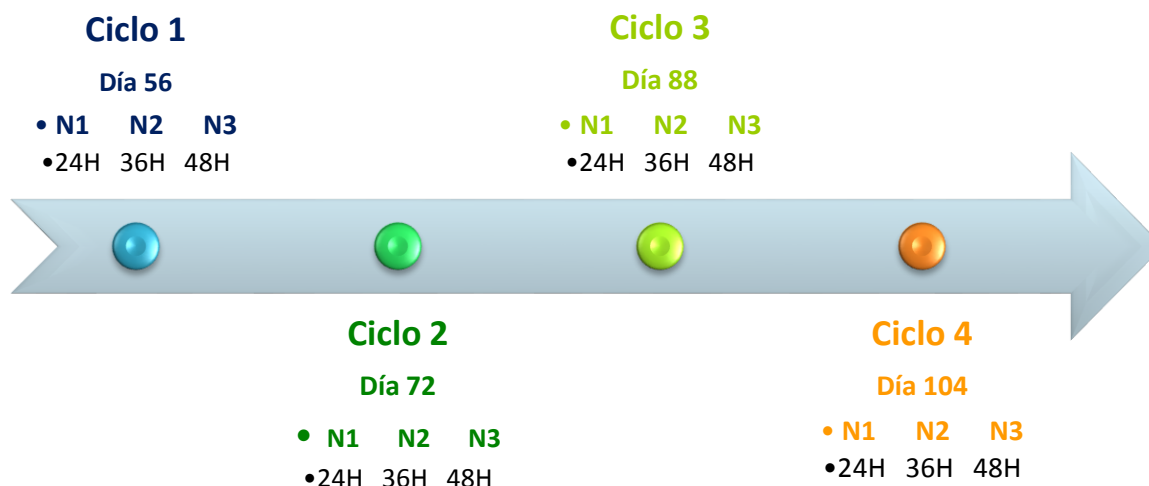


Figura 11. Línea del tiempo de la fase de consolidación a la remisión.

Las muestras plasmáticas fueron analizadas por la técnica de inmunoensayo enzimático multiplicado (EMIT) marca Siemens, en la Unidad de Patología Clínica (UPC). Esta técnica tiene un límite de detección de 0.05-0.1 μ molar.

Las muestras fueron recolectadas en tubos de ensayo sin anticoagulante, refrigeradas a una temperatura de 2-8°C y recolectadas por personal profesional de UPC. Las muestras fueron embaladas individualmente y transportadas bajo cadena de refrigeración. Las muestras fueron analizadas antes de 24 horas posteriores a su extracción.

Análisis farmacocinético

Se realizará la estimación de los parámetros farmacocinéticos con un modelo dos compartimentos, con la estimación de RNL y Bayesiano, usando la técnica de Nelder para las iteraciones con la estimación del aclaramiento con el peso ideal con la ecuación de Crookoft-Gault.

Se utilizó el programa Abbottbase-Pharmacokinetic System (PKS). Este software funciona en MSDOS, que permite incluir los datos personales del paciente, peso, talla, edad, dosificación del medicamento, fechas de administración, concentración de los niveles plasmáticos del medicamento etc.

El perfil farmacocinético utilizado para estimar los parámetros de los sujetos incluidos en este estudio son los propuestos por Aumente⁴⁴ en 2004, debido a que la población de estudio es muy similar a la nuestra, tanto en rango de edad, patología, dosificación y manejo de hidratación.

Tamaño de la muestra

Por conveniencia. Se incluyeron todos los pacientes que cubrieron los criterios de inclusión.

Criterios de selección

- **Criterios de inclusión**

Pacientes de 1 a 18 años de edad. Total XV de tratamiento de LLA en la fase de consolidación a la remisión. Datos de concentración plasmáticas descritas en el expediente clínico.

- **Criterios de exclusión**

Pacientes con síndrome Down.

Pacientes con disfunción renal o hepática, previo a iniciar el ciclo de tratamiento.

Variables de estudio

Período de estudio: 1 de Enero de 2009 - 31 de Diciembre de 2015. De las historias clínicas se obtendrá la siguiente información:

- Datos demográficos: edad, estatura, peso, género, SCT
- Datos FC: dosificación y concentración de MTX
- Bioquímica: creatinina sérica, albumina sérica y alfa-1 glicoproteína ácida
- Datos clínicos: historia farmacoterapéutica, patologías, embarazo, obesidad, estadios clínicos de leucemia, SLE, días hasta la remisión y eventos adversos.

Análisis de los datos

Se realizó el análisis usando el programa SPSS versión 15.

Los datos se describen en un intervalo de confianza del 95% con medidas de tendencia central como la media y la mediana, desviación estándar y coeficiente de variación para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se describen en frecuencias y proporciones. Se evaluó la influencia o interacción de las variables de peso, edad, creatinina sérica, número de ciclo de tratamiento y género. Se aplicó análisis paramétrico con la prueba de t-Student.

Operacionalización de variables

Variable	Medida	Presentación	Prueba estadística
Edad	Años	Media y DE	t-student
Estatura	Centímetros	Media y DE	t-student
Peso	Kilos	Media y DE	t-student
Género	Femenino/Masculino	Frecuencias	Ji cuadrada
SCT	Metros cuadrados	Media y DE	t-student
Dosificación	Miligramos	Media y DE	t-student
Concentración de mtx	Microgramos por litro	Media y DE	t-student
Creatinina sérica	Miligramos por decilitro	Media y DE	t-student
Medicamentos	Nombre de los medicamentos	Frecuencias	Ji cuadrada
Sobrevida libre de enfermedad	Sí o No	Frecuencias	Ji cuadrada
Días hasta la remisión	Números de días naturales	Media y DE	t-student
Eventos adversos	Nombre del evento adverso	Frecuencias	Ji cuadrada
Aclaramiento de creatinina	Mililitros por minuto	Media y DE	t-student
Vida media	Horas	Media y DE	t-student t-student
Aclaramiento	Litros por Hora	Media y DE	t-student
Área bajo la curva	Miligramos	Media y DE	t-student
K ₁₀	Horas ⁻¹	Media y DE	t-student
K ₂₁	Horas ⁻¹	Media y DE	t-student

RESULTADOS

En este estudio obtuvimos información de 172 sujetos de los que se incluyeron 148 para nuestro análisis, los cuales cubrían los requisitos de inclusión. A continuación en la tabla 1, se muestran las características de la población de estudio.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Característica	Media (DE) n = 148
Sexo* (F/M)	45/55
Edad	7.2 (4.6)
Peso	28.3 (14.7)
SCT	1 (0.3)
Talla	122 (22)

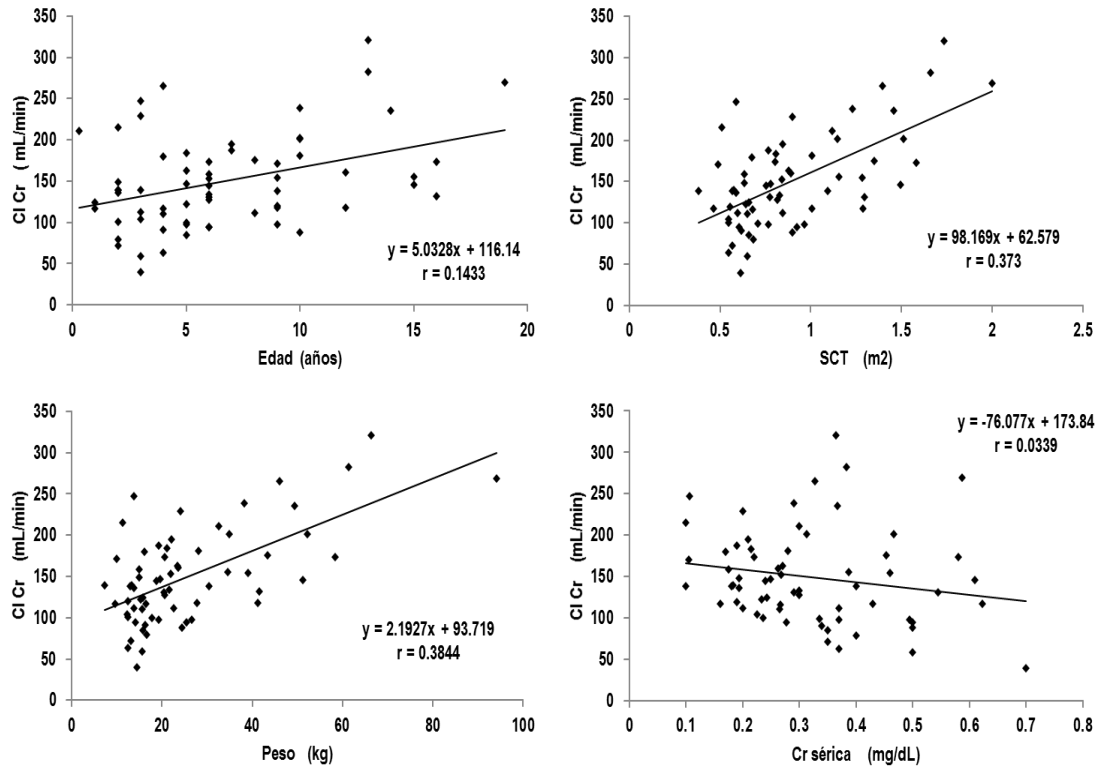
En esta tabla se muestran las características generales de la población de estudio con los valores medios y desviación estándar. * El sexo se presenta en porcentaje. La edad es presentada en años, el peso en kilogramos, SCT es la superficie corporal total en metros cuadrados y la talla en centímetros.

Los valores de creatinina sérica fueron estudiados para estimar la tasa de filtración glomerular con la técnica de Crockoft-Gault. Los valores promedio de creatinina sérica fueron de 0.356 ± 0.125 mg/dL en muestras de suero obtenidas previamente a la administración de MTX. Estimamos entonces, que el aclaramiento de creatinina fue de 152.89 ± 69.93 mL/min/kg.

Observamos que la prescripción médica indicaba en todos los casos administrar bicarbonato de sodio a 50meq/m^2 y soluciones para hiperhidratar al paciente a 3000mL/m^2 . Como prerrequisitos para iniciar la administración de MTX se indicaba que el paciente debía alcanzar pH urinario >7 y uresis media $> 100\text{mL/hora}$, en los casos de no lograr estos objetivos, durante la hospitalización se permitía aumentar la cantidad de líquidos y bicarbonato de sodio. Sin embargo, estos ajustes en las variables no fueron estudiados en este trabajo.

Analizamos la correlación entre el aclaramiento de creatinina y las variables de la edad, la SCT, el peso y la concentración sérica de creatinina. En la gráfica 1 se pueden observar correlaciones positivas para el aclaramiento de creatinina y la edad. Sin embargo, estas correlaciones no fueron estadísticamente significativas.

Gráfica 1. Correlación de aclaramiento de creatinina con edad, SCT, peso y Cr sérica.



En el recuadro superior izquierdo se muestra la correlación entre aclaramiento de creatinina (ClCr) y la edad en años, la imagen superior derecha representa el aclaramiento de creatinina (ClCr) y la superficie corporal en metros cuadrados (SCT), en la imagen inferior izquierda tenemos el aclaramiento de creatinina (ClCr) y el peso en kg mientras que, en la imagen inferior derecha observamos el aclaramiento de creatinina (ClCr) y la concentración sérica de creatinina en mg/dL (Cr sérica).

En relación a los datos relacionados con la remisión de la enfermedad y las recaídas fueron estudiados. Observamos que el tiempo promedio de la remisión fue de 18.9 ± 12.9 días. A continuación en la tabla 2 se muestra la frecuencia de casos de recaídas a los 6 y 12 meses según el tiempo requerido para alcanzar la remisión.

Tabla 2. Frecuencia de recaída de acuerdo al período de remisión de LLA

Remisión	Recaída 6m	Recaída 12m
Día 14 (90%)	SNC 1 (30%)	SNC 1 (30%)
< Día 40 (7%)	-	-
> Día 40 (3%)	-	-

Podemos observar tres grupos de pacientes de acuerdo al tiempo de remisión, pacientes que remitieron al día 14, entre el día 15-40, y posterior al día 40. Sólo en el grupo de pacientes que remitieron al día 14 observamos recaídas a los 6 meses y 12 meses.

Así mismo estudiamos los eventos adversos presentados durante la consolidación del tratamiento de leucemia. Encontramos que el promedio de reacciones adversas fue de 1.8 ± 1.3 reacciones adversas a medicamentos por paciente durante los cuatro ciclos de tratamiento de la consolidación. En la tabla 3, mostramos los eventos adversos de grado >2 más frecuentes en cada uno de los ciclos de tratamiento.

Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas por ciclo de tratamiento

Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4
26%	29%	20%	23%
Mucositis	Neutropenia	Otitis	Fiebre
Neutropenia	Fiebre	Tos	Tos
Vomito	Mucositis	Taquicardia	Hemiparesia
Convulsiones	Nausea	Fiebre	Pancitopenia

En promedio por cada paciente que ingresa a la fase de consolidación observamos que el 40% de los pacientes presentan al menos 1 reacción adversa al medicamento. En esta tabla mostramos cómo se distribuyen los casos de reacciones adversas grado >2 de acuerdo al ciclo de tratamiento en que se presentan. Por ejemplo en el ciclo 1, se presentan el 26% de los casos de RAM grado >2, siendo la mucositis el evento más frecuente en este ciclo.

La dosis asignada por el protocolo de tratamiento Total XV, corresponde a 5 gramos de MTX por metro cuadrado de superficie corporal del paciente. Observamos que la dosis promedio por ciclo de tratamiento por paciente fue de $4,821 \text{ mg} \pm 1,661$. Esta dosis fue administrada en una infusión durante 24 horas.

De modo que el 20% de la dosis se administraba en 60 minutos (942 ± 8.39 mg), el bolo fue diluido en un volumen de 142.5 ± 9 mL de solución salina fisiológica o glucosada al 5%. Mientras que el 80% de la dosis restante se infundía en 23 horas (3880 ± 46.6 mg) y la dilución fue en un volumen 407 ± 13.5 mL de las soluciones antes mencionadas. Estas variables fueron tomadas en cuenta en el modelado farmacocinético.

Realizamos un análisis para comparar las dosis administradas en cada uno de los ciclos de tratamiento. En la tabla 4, se muestran las dosis promedio administradas en cada ciclo de tratamiento y analizamos la influencia las variables antropométricas en el ajuste de dosis.

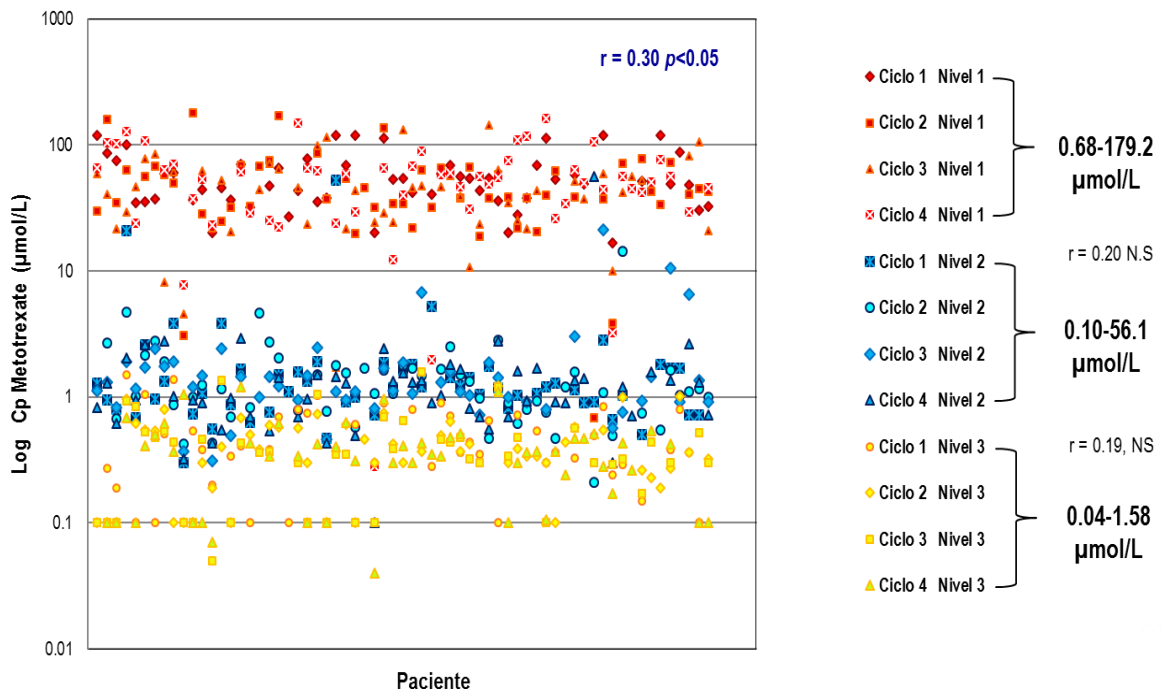
Tabla 4. Dosis y variables antropométricas por ciclo de tratamiento

Variable	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4
Dosis	4, 845 (1,642)	4, 768 (1,672)	4, 703 (1,588)	4, 856 (1,696)
Peso	28 (14.4) ^a	27 (14.4) ^{bc}	28.3 (14.9) ^{bd}	28.6 (15) ^{acd}
SCT	1 (0.3) ^{ef}	0.95 (0.3) ^{egh}	0.97 (0.3) ^g	0.98 (0.3) ^{fh}
Talla	123 (22) ^{ij}	123 (23) ^{ikl}	123 (21) ^k	124 (22.6) ^{jl}

En esta tabla se muestran las variables antropométricas promedio en cada ciclo de tratamiento. La dosis se expresa en miligramos y corresponde a la dosis total administrada en cada ciclo de tratamiento. El peso se presenta en kilogramos, SCT es la superficie corporal total en metros cuadrados y la talla en centímetros. Realizamos un análisis inferencial para establecer las diferencias significativas entre las variables antropométricas en cada ciclo de tratamiento, aplicamos la prueba de t-student y consideramos los valores estadísticamente significativos aquellos menores a $p < 0.05$. Observamos que el peso de los pacientes en el ciclo 1 (a) es estadísticamente menor que el peso observado en el ciclo 4. Mientras que el peso observado en el ciclo 2 (b) es significativamente menor que el peso observado en el ciclo 3. Así mismo el peso durante el ciclo 2 (c) es significativamente menor que durante el ciclo 4. Observamos que las variaciones (a-l) en las características antropométricas en cada ciclo (1-4) no afectan significativamente las dosis de MTX entre los ciclos de tratamiento.

Las concentraciones séricas promedio de MTX fueron: 47 ± 22.2 $\mu\text{mol/L}$ para el nivel tomado al terminar la infusión de MTX (o nivel 1), 2.2 ± 3.5 $\mu\text{mol/L}$ para el nivel obtenido a las 12 horas de haber concluido la infusión de MTX (nivel 2), 0.4 ± 0.2 $\mu\text{mol/L}$ tras 24 horas de haber concluido la infusión de MTX (nivel 3).

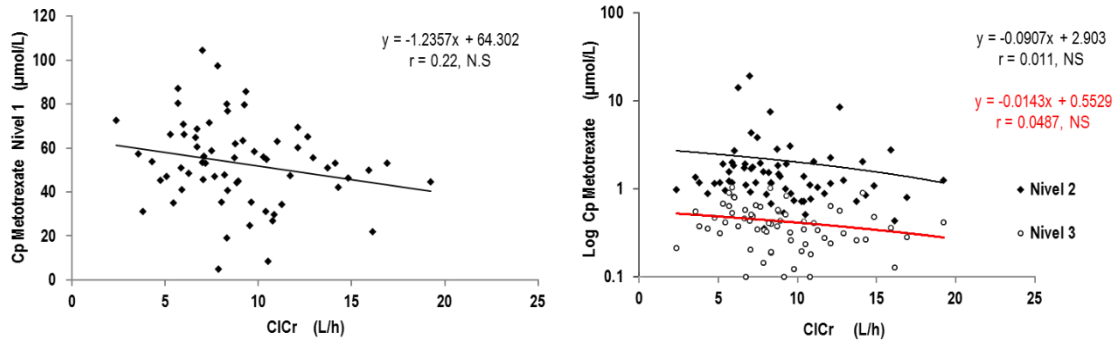
Gráfica 2. Concentraciones plasmáticas de metotrexato durante la fase de consolidación a la remisión de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos.



En esta gráfica se muestra la distribución de los valores de los cuatro ciclos de tratamiento. Observamos el algoritmo base 10 de las concentraciones plasmáticas de MTX en $\mu\text{mol/L}$. Las concentraciones del nivel 1 se muestran en color rojizo el rango de las concentraciones va de 0.68-79.2 $\mu\text{mol/L}$. Las concentraciones del nivel 2 se presentan en color azul y el rango de valores se encuentra entre 0.1-56.1 $\mu\text{mol/L}$. Los valores de las concentraciones del nivel 3 se muestran en color amarillo con un rango de 0.04-1.58 $\mu\text{mol/L}$. Encontramos una correlación de 0.3 estadísticamente significativa con $p < 0.05$ entre la concentración de MTX del nivel 1 y el nivel 3. No se observó correlación entre los valores de las concentraciones del nivel 1 y el nivel 2, así como del nivel 2 y el nivel 3.

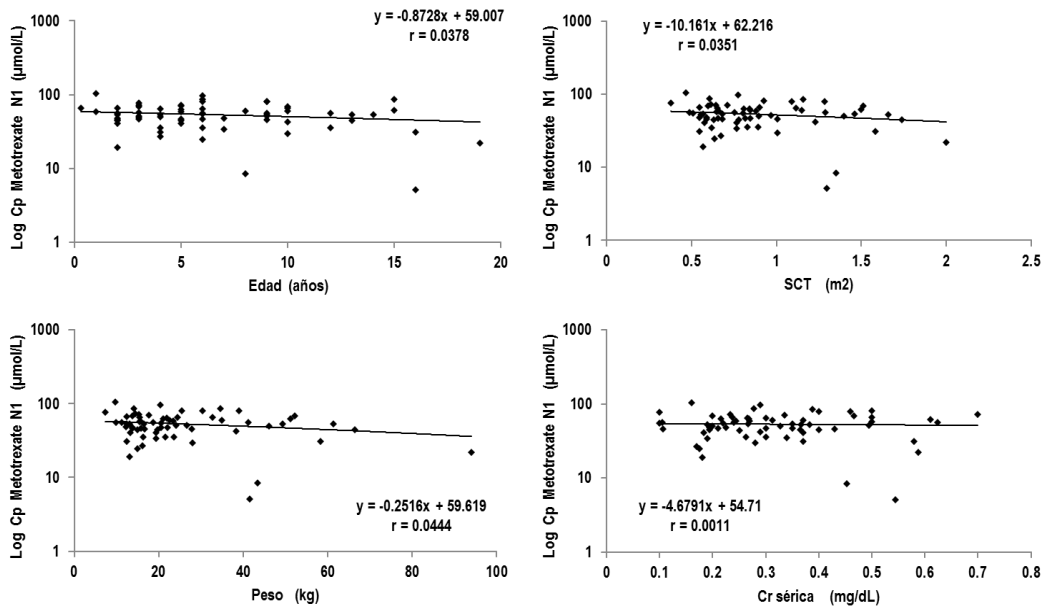
Analizamos la correlación entre las concentraciones plasmáticas de MTX y el aclaramiento de creatinina, los cuales se presentan en la gráfica 3. Mientras que en la gráfica 4 observamos la correlación entre las concentraciones plasmáticas de MTX y las variables antropométricas. Aunque ambas correlaciones fueron negativas, no se observó significancia estadística.

Gráfica 3. Correlación de las Cp de metotrexato y el aclaramiento de creatinina



Observamos en la imagen izquierda la correlación de la concentración plasmática promedio (Cp) de MTX durante el nivel 1 y el aclaramiento de creatinina (CICr). En la imagen derecha observamos la correlación del logaritmo base 10 de la concentración plasmática promedio (Cp) de MTX durante el nivel 2-3 y el aclaramiento de creatinina (CICr).

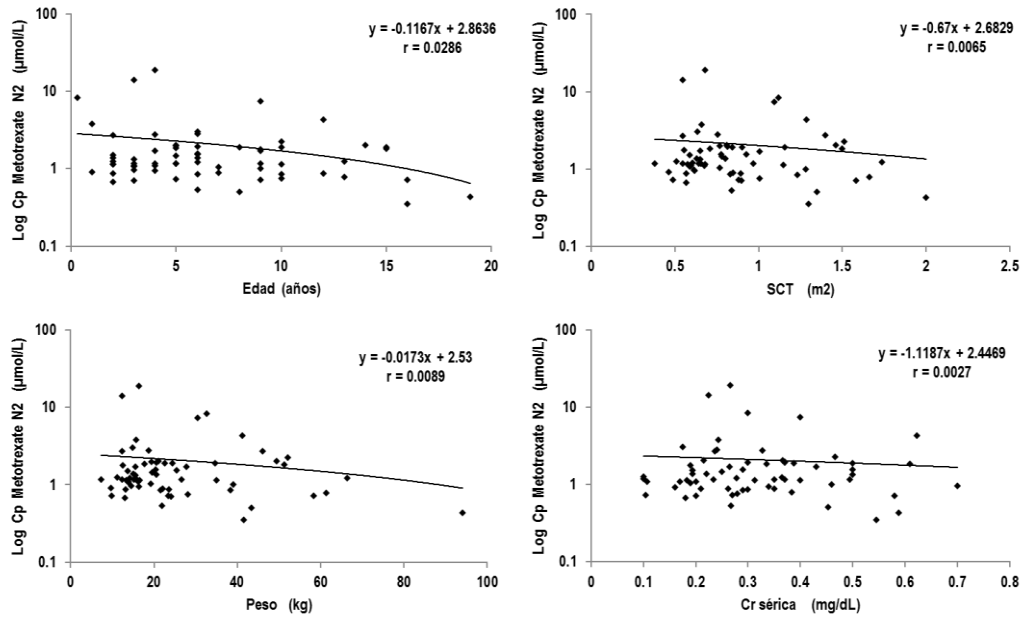
Gráfica 4. Correlación de las Cp de metotrexato del N1 y las variables antropométricas



Observamos el logaritmo base 10 de las concentraciones plasmáticas de MTX del nivel 1 (Log Cp Mtx N1) y su correlación con edad expresada en años, superficie corporal total (SCT) en metros cuadrados, peso en kilogramos y creatinina sérica en mg/dL.

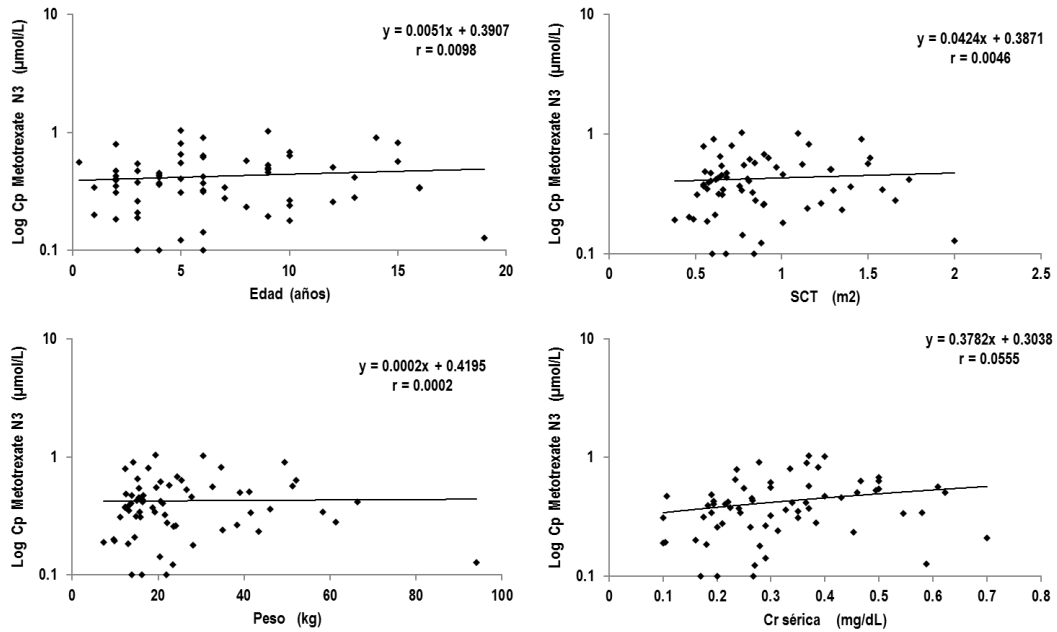
En las siguientes gráficas observamos la representación del logaritmo de la concentración de MTX del nivel 2 y 3 y su correlación con las variables antropométricas. No se detectó significancia estadística con esta correlación.

Gráfica 5. Correlación de las Cp de metotrexato del N2 y las variables antropométricas



Observamos el logaritmo base 10 de las concentraciones plasmáticas de MTX del nivel 3 (Log Cp Mtx N3 µmol/L) y su correlación con edad en años, superficie corporal total (SCT) en metros cuadrados, peso en kg y creatinina sérica en mg/dL.

Gráfica 6. Correlación de las Cp de metotrexato del N3 y las variables antropométricas



Observamos el logaritmo base 10 de las concentraciones plasmáticas de MTX del nivel 3 (Log Cp Mtx N3 µmol/L) y su correlación con edad en años, superficie corporal total (SCT) en metros cuadrados, peso en kg y creatinina sérica en mg/dL.

A continuación mostramos en la tabla 5, los valores de las concentraciones séricas (observadas en los pacientes) de MTX en cada ciclo de tratamiento. Al comparar los valores de las concentraciones plasmáticas obtenidas en el nivel 1 en cada ciclos de tratamiento para evaluar diferencias entre el momento de la administración (ciclo 1 vs. ciclo 2, ciclo 1 vs. ciclo 3, ciclo 1 vs. ciclo 4, ciclo 2 vs. ciclo 3, ciclo 2 vs. ciclo 4 y ciclo 3 vs. ciclo 4) no se detectaron variaciones estadísticamente significativas. Realizamos esta misma evaluación con las concentraciones del nivel 2 entre los cuatro ciclos de tratamiento, no se detectaron diferencias significativas entre ellos. Así mismo realizamos el análisis con los valores del nivel 3 comparando los cuatro ciclos de MTX, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas de metotrexato por ciclo de tratamiento

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Ciclo 1	55.91 (40.1)	1.46 (0.7)	0.45 (0.3)
Ciclo 2	51.81 (39.2)	1.28 (0.6)	0.42 (0.42)
Ciclo 3	46.01 (26.8)	2.36 (4.6)	0.47 (0.3)
Ciclo 4	40.86 (28.3)	4.14 (11.9)	0.44 (0.3)

Observamos los valores promedio y la desviación estándar de las concentraciones plasmáticas de MTX en $\mu\text{mol/L}$, el nivel 1 corresponde a la concentración obtenida al concluir la infusión de MTX, el nivel 2 es la concentración 12 horas posteriores a concluir la infusión y el nivel 3 fue evaluado a las 24 horas de terminar la infusión. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de MTX entre los ciclos de tratamiento.

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en el análisis se resumen en la tabla 6, en la que se muestran las estimaciones obtenidas con el método de RNL y Bayesiano. También se presentan los valores poblacionales propuestos por la autora Aumente⁴³, que son los valores que utilizamos para estimar los parámetros farmacocinéticos. Encontramos diferencias significativamente menores en la constante k_{10} y el valor de alfa.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos estimados con regresión no lineal y Bayesiano

Parámetro	Poblacional	No lineal		Bayesiano	
	Media (DE)	Media (DE)	p	Media (DE)	p
Vc	0.55	1.34 (1.03)	NS	1.08 (0.21)	NS
Vct	14.32 (7.4)	29.4 (16.76)	NS	25.3 (10.02)	NS
Vee	17.35 (8.9)	47.23 (37.98)	NS	30.8 (9.75)	NS
K ₁₀	0.833	0.488 (0.22)	<0.01	0.498 (0.29)	<0.01
K ₁₂	0.0155	0.032 (0.005)	NS	0.016 (0.003)	NS
K ₂₁	0.0724	0.103 (0.06)	NS	0.079 (0.016)	NS
α	0.85 (0.2)	0.394 (0.19)	<0.01	0.519 (0.07)	<0.01
β	0.07	0.097 (0.06)	NS	0.075 (0.02)	NS
Cl	0.18	0.25 (0.02)	NS	0.147 (0.05)	NS
t _{1/2}	9.7 (0.05)	10.8 (8.4)	NS	9.75 (2.5)	NS

Se muestran los valores de los parámetros farmacocinético estimados con el método de regresión no lineal y Bayesiano. Se muestra la comparación de cada parámetro con los valores poblaciones estimados por Aumente Dolores⁴⁴, de quien se utilizaron como valores de referencia para la estimación de este estudio. La prueba estadística aplicada fue t-student consideramos valores significativos $p < 0.05$. Vc corresponde al volumen de distribución del compartimento central en L/Kg, Vct es el volumen de distribución del compartimento central total en L, Vee es el volumen de distribución en estado estacionario en L, K₁₀ es la constante de velocidad en L/h, K₁₂ es la constante 1/h, K₂₁ es la constante en 1/h, α es el valor de alfa en 1/h, β es el valor de beta en 1/h, Cl es el aclaramiento del medicamento en L/h/kg y el t_{1/2} es el tiempo de vida media en h. Los parámetros de K₁₀ y α son significativamente menores comparados con la población de referencia cuando los estimamos con ambos métodos de matemáticos.

DISCUSIÓN

El perfil farmacocinético de MTX a dosis altas en pacientes pediátricos durante la fase de consolidación a la remisión de LLA se encontró que es similar al perfil farmacocinético poblacional reportado por Aumente D⁴⁴.

Comparamos cada uno de los parámetros farmacocinéticos obtenidos con el método de RNL y Bayesiano, y no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores estimados por estos dos métodos matemáticos. Sin embargo, esta observación pueda estar influenciada por el pequeño número de niveles por ciclo de tratamiento (3 niveles/ciclo). Cabe mencionar que con la ayuda del software PKS utilizar un método u otro, no representa diferencia alguna en relación a la complejidad matemática. Lo que consideramos es una ventaja de aprovechar la tecnología en este tipo de herramientas farmacocinéticas.

Así mismo realizamos una comparación de los parámetros farmacocinéticos que estimamos (con los métodos RNL y Bayesiano) con los parámetros farmacocinéticos reportados por Aumente⁴³ y no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de nuestra población y la población española (estudiada por la autora previamente mencionada), excepto en la constante de velocidad de eliminación del fármaco (K_{10}) y la constante de distribución aparente (α). A continuación detallamos el análisis de algunos de estos parámetros.

Se obtuvo un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de 10.8 ± 8.4 horas con el método de RNL y de 9.75 ± 2.5 horas con el método Bayesiano. Estos valores no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre sí. Lo que significa que para estimar el $t_{1/2}$ de MTX en esta población, ambos métodos matemáticos pueden brindarnos información precisa sobre la vida media en un paciente en particular (bajo las condiciones del estudio). Sin embargo, cabe recordar que la RNL es un método sensible al número de muestras extraídas al paciente para estimar la regresión, además de que observamos que la dispersión de los datos es mayor cuando utilizamos la RNL. Contrastamos ambos valores de $t_{1/2}$ (obtenidos con RNL y Bayesiano) con el valor poblacional obtenido por Aumente⁴⁴ quien reportó el $t_{1/2}$ de 9.7 ± 0.05 horas, y no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ee}) que se obtuvo con RNL fue de 47.23 ± 37.98 litros, mientras que con el método Bayesiano fue de 30.8 ± 9.75 . No observamos diferencias estadísticamente significativas en la estimación del V_{ee} por el método de RNL y Bayesiano. Sin embargo, consideramos que la dispersión de los datos cuando utilizamos la RNL es más amplia que cuando utilizamos el método Bayesiano, lo cual, puede representar una ventaja para preferir utilizar el método Bayesiano en los casos en que se cuentan con pocas concentraciones plasmáticas del paciente. Comparamos los valores de V_{ee} estimados con RNL y Bayesiano, con el valor poblacional obtenido por Aumente⁴⁴ quien reportó una V_{ee} de 17.35 ± 8.9 L, y no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Observamos que la constante de transferencia del fármaco del compartimento 2 a compartimento 1 (K_{21}) fue de 0.103 ± 0.06 h⁻¹, al estimarlo con el método de RNL y de 0.079 ± 0.016 h⁻¹, cuando es estimado con el método Bayesiano. Como lo observado con los parámetros previamente descritos, no observamos diferencias estadísticamente significativas. El valor estimado por Aumente⁴⁴ fue de 0.0724 h⁻¹, y al contrastar los valores no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Se estimó la constante de velocidad de eliminación del fármaco (K_{10}) por el método de RNL en 0.488 ± 0.22 L/h y 0.498 ± 0.29 L/h con el método Bayesiano. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Sin embargo, estos valores fueron significativamente menores a los de la población reportada por Aumente, 0.833 L/h. Consideramos que esta diferencia se relaciona con el método de hidratación del paciente que en nuestra población de estudio fue de 3000 mL/m², el control del pH urinario que se indica sea mayor 7 y el mantener la uresis media por encima de 100 mL/h.

Al estimar la constante de distribución aparente (α) con el método de RNL obtuvimos un valor de 0.394 ± 0.19 h⁻¹ y de 0.519 ± 0.07 h⁻¹ al estimarse con el método Bayesiano. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas estimaciones. Al contrastar estos valores con los de la población reportada por Aumente⁴⁴ que fue de 0.85 ± 0.2 h⁻¹, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones. Atribuimos estas diferencias a que en nuestra población de estudio la uresis es forzada para mantenerla por encima de 100 mL/h, lo cual podría influir en la fase de distribución de MTX.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los niveles de MTX en cada uno de los ciclos de tratamiento. No encontramos que los niveles del primer ciclo de tratamiento fueran distintos de los niveles del segundo, tercer o cuarto ciclo de tratamiento, para cada paciente.

Esta observación nos hace cuestionar ¿cuál será el efecto de las variaciones en la hidratación y la uresis media durante la administración del MTX? Las variables como el pH urinario, la cantidad de líquidos administrados y el volumen urinario son variables que no controlamos en este estudio.

Sin embargo, creemos que la variabilidad en los parámetros farmacocinéticos pueden estar relacionados con estas variables. Masakatsu⁴⁵ en su análisis, encuentra que la hiperhidratación antes de iniciar la infusión de MTX a dosis altas, es el factor más importante para alcanzar niveles más altos de MTX en plasma.

De acuerdo a la correlación entre la concentración sérica de MTX del nivel 1 y el nivel 3, consideramos que el pobre valor clínico y o predictivo del nivel 2 proponemos que se podría omitir la extracción de la toma del nivel 2. También podría sugerirse predecir el aclaramiento del MTX a partir del nivel 1, con una buena correlación con el nivel 3. Y que en algunos casos en las que el nivel 3 es bajo, podría omitirse la toma del nivel 3.

Consideramos que la tendencia de tomar 3 niveles por ciclo de tratamiento, en realidad inicia con los primeros estudios de farmacocinética y farmacodinamia propuestos por Evans⁴⁶, quién en su momento planteaba objetivos relacionados con determinar la relación entre las concentraciones séricas y la eficacia de MTX, estos objetivos son distintos de los que se pretenden alcanzar durante la práctica clínica habitual hoy en día. El omitir tomar una muestra sanguínea podría representar un ahorro en el gasto del manejo del paciente, sin representar un riesgo para este.

Existe controversia⁴⁷ sobre la utilidad del nivel 3 tomado a las 48 horas de haber iniciado la infusión de MTX, debido a que nos brinda información clave para detectar una intoxicación especialmente cuando los niveles son superiores a 5 µM.

La importancia de conocer las concentraciones séricas de MTX durante la práctica clínica habitual, reside principalmente en evitar las intoxicaciones debido a la presencia de altas concentraciones por tiempo prolongado. Es importante señalar que la toxicidad depende de la relación entre la concentración plasmática y el tiempo de exposición al MTX. La presencia de niveles tóxicos es un indicador para aumentar el número de rescates con ácido folínico. En este estudio observamos que el número promedio de dosis de rescate fue de 4 dosis a $10\text{mg}/\text{m}^2$ cada 6h, ajustándose en general a la dosis planeada en protocolo inicial de tratamiento. Esta característica nos refleja que la incidencia de intoxicaciones por altas concentraciones de MTX por períodos mayores a las 36 horas posterior a la infusión de MTX; sólo se observó en 2 ciclos de tratamiento, en los que el manejo fue aumentar el número de rescates de ácido folínico y mantener la uresis media $>100\text{mL}/\text{h}$ con pH urinario >7 .

Por otro lado, sabemos que el otro aspecto clínico relacionado con las concentraciones plasmáticas de MTX es que es un indicador para asegurarse de que se alcanza el objetivo terapéutico que es alcanzar concentraciones por encima de $>100\ \mu\text{M}$ durante períodos de 24-36 horas^{30, 31, 32, 47}. Observamos que las concentraciones máximas detectadas fueron de $40.86\text{-}55.91\ \mu\text{M}/\text{L}$, sin embargo, no encontramos una relación con una mayor cantidad de recaídas o fallos en el tratamiento. Podemos explicar que en este estudio, las muestras sanguíneas no fueron procesadas inmediatamente, y es posible que la conservación de las mismas no haya sido de acuerdo a las indicaciones previstas. Estos aspectos particulares, podrían ser variables a considerar para futuras investigaciones.

La utilidad de este estudio, reside en poder ser utilizado como base para realizar en el Hospital Civil un estudio prospectivo y controlado en el que se consideren todas las variables que no fue posible medir y/o controlar en este estudio y que hemos comentado a lo largo del mismo.

Es posible estimar con menos cantidad de muestras la toxicidad, de manera confiable. Según nuestro análisis observamos que los primeros síntomas de toxicidad temprana a MTX (tales como náusea, vómito, diarrea, mucositis) no siempre coinciden con la presencia de niveles altos de MTX. Por lo que consideramos que la identificación de sintomatología no es el mejor parámetro de toxicidad.

Como podemos observar en los datos de reacciones adversas, la frecuencia de cada evento, no es idéntica en cada ciclo de tratamiento. Esto podría explicarse, por la variación día a día, las condiciones clínicas del paciente y a la susceptibilidad celular, que de acuerdo a la fase del ciclo celular de cada área corporal, es distinta a lo largo del tiempo. Por ejemplo, sabemos que células como el epitelio se renueva rápidamente manteniendo ciclos celulares de 24 horas, mientras que las células sanguíneas pueden tener ciclos celulares que menguan hasta los 90 días como en el caso de los eritrocitos. La fase del ciclo celular es un factor importante que influye en el efecto del MTX. Dando de esta manera una cierta selectividad del MTX a las células cancerígenas, las cuales se mantienen en la fase de mitosis con mayor frecuencia que las células sanas³⁰.

Cabe mencionar que no evaluamos efectos adversos a mediano y largo plazo, como es el caso de la neurotoxicidad asociada a MTX⁴⁸, pero que ha sido observada y reportada como un evento adverso relacionado con la administración IT de este medicamento.

Por otro lado, se ha observado que la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos que reportan otros investigadores es de 28-108%. Se ha propuesto, que esta variabilidad pueda deberse a características genéticas de los individuos, y se ha propuesto clasificar a los pacientes de acuerdo a su metabolismo⁴⁹, y que se implemente un análisis genético para identificar a pacientes con metabolismo rápido o lento de MTX. Sin embargo, estas pruebas genéticas aún no están disponibles en la institución, pero que habrían sido de gran utilidad para analizar la influencia de la presencia de ciertos genes en la disposición de los parámetros farmacocinéticos.

Así también, se ha relacionado la interacción de la mercaptopurina y MTX con la eficacia y variabilidad de la respuesta⁵⁰. Sin embargo, existe controversia al respecto y no es claro si esta interacción afecta la farmacocinética de MTX aumentando más aún la variabilidad.

Otro mecanismo de acción propuesto para MTX es a través de la inhibición de la vía JAK/Stat⁵¹, por lo que es posible que no sólo sea a través de la inhabilitación de la enzima dihidrofolato reductasa que MTX realice su efecto. Por lo que variaciones en la expresión y sensibilidad de la vía JAK/Stat podrían también influenciar el efecto de la

farmacodinamia y distribución de MTX. Esto podría sumarse a la explicación sobre la amplia variación de los parámetros relacionados con la distribución del medicamento.

De acuerdo a las recomendaciones de la International Conference on Harmonization, la fase clínica del desarrollo de medicamentos se realiza primeramente en sujetos adultos. Los datos obtenidos en estos ensayos clínicos son extrapolados para ajustar la dosis que se utilizará en población pediátrica. Es mucho tiempo después de que el medicamento sale al mercado, que se realizan ensayos clínicos en pacientes pediátricos. Contar con datos sobre la farmacocinética de un medicamento administrado a pacientes pediátricos a partir de muestras de biológicos de estos, ofrece información más precisa que cuando esta es inferida de una población adulta.

LIMITACIONES

Debido al tipo de estudio de cohorte retrospectiva de un solo grupo, el efecto de la imprecisión de los datos puede ser un factor de variabilidad entre los parámetros farmacocinéticos estimados.

Durante las pruebas de la selección de los parámetros poblaciones, observamos un efecto de la variación los parámetros individuales al modificar por ejemplo: tiempo de infusión, tiempo de la toma de la muestra, el volumen urinario, el ph urinario y la hidratación. Estos son factores que podrían afectar los valores observados en las concentraciones plasmáticas de MTX.

Por lo que sería de gran utilidad realizar estudios prospectivos en los que se controlaran estos dos factores y optimizar el modelo farmacocinético a la población pediátrica atendida en el Hospital Civil de Guadalajara.

CONCLUSIONES

La estimación del perfil farmacocinético de MTX a dosis altas en pacientes pediátricos durante la fase de consolidación a la remisión de LLA, no difiere significativamente al utilizar el método de regresión lineal o Bayesiano aplicando un muestreo de 3 concentraciones plasmáticas en cada ciclo de tratamiento.

Las concentraciones plasmáticas de MTX no presentan diferencias estadísticamente significativas entre los ciclos de tratamiento. Por lo que se puede asumir que los parámetros farmacocinéticos de un paciente en particular se mantienen constantes durante la fase de consolidación a la remisión.

Los parámetros del perfil farmacocinético de MTX a dosis altas en pacientes pediátricos durante la fase de consolidación a la remisión de LLA, presentan valores menores estadísticamente significativos para K_{10} y α , al ser comparados con el perfil descrito en la literatura. Lo cual representa diferencias entre la población de estudio y la población de contraste, en la fase de distribución del medicamento.

El perfil farmacocinético permitirá modelar y predecir los valores de las concentraciones plasmáticas de MTX en futuros pacientes con una buena correlación con los valores reales. Lo que permitirá estimar las dosis de MTX para alcanzar las concentraciones planteadas como objetivo terapéutico. Así como predecir tempranamente toxicidad por MTX y tomar medidas como aumentar la hidratación o administrar ácido fólico premeditadamente al paciente.

PERSPECTIVAS

Planeamos realizar un estudio clínico prospectivo, controlando los factores como el pH urinario, el volumen urinario, el tiempo de infusión, el tiempo de la toma y análisis de la muestra sanguínea. Con el objetivo de evaluar la robustez del modelo farmacocinético.

Se planea publicar los resultados en la revista científica *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de leucemia linfocítica aguda. [Internet]. The Leukemia & Lymphoma Society. Fighting Blood Cancer. [updated 2007]. p 3-24. [Consultado el 1 de Diciembre de 2014].
2. Masson E, Zamboni WC. Pharmacokinetic Optimisation of Cancer Chemotherapy. Effect on outcomes. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 324-43.
3. Winter's ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. 3ª ed. San Francisco, 1996.
4. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom R, Rodman JH, Ching-Hon Pui, Evans WE. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. J Clin Oncol 1994; 8:1667-72.
5. Wall AM, Gajjar A, Link A, Mahmoud H, Pui CH, Relling MV. Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000; 14 (2): 221-5.
6. Borsi JD, Sagen E, Romslo I, Moe PJ. Rescue after intermediate and high-dose methotrexate: background, rationale and current practice. Pediatric Hematology and Oncology 1990; 7: 374-63.
7. Harvey Lodish, A.B., Paul Matsudaira, Chris A. Kaiser, Monty Krieger, Matthew P. Scott, S. Lawrence Zipursky, James Darnell, Cancer Molecular Cell Biology. Vol. 6th edition 2007. 935.
8. Kaushansky, K., et al., Williams Hematology. Eighth Edition ed. 2010, USA.
9. Greer, J.P., et al., Wintrobe's Clinical Hematology. 12th Edition 2009, Philadelphia, USA.
10. Suzuki, R., Leukemia and Lymphoma of Natural Killer Cells. J. Clin. Exp. Hematopathol., 2005. 45(2).
11. Sierra Sesúmaga L, Antillon-Klussman F, Tratado de oncología pediátrica, enfermedades malignas del niño y del adolescente. Madrid, Ed. Pearson Prentice Hall, 2006. Cap 6, p120-123
12. Ross J, Davies S, Potter J. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. Epidemiol Rev 1994; 16:243.
13. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57

14. Arribas Castillo JM, Vallina-Alvarez E, Hematología clínica. Temas de patología médica. Textos Universitarios Ediuno. Universidad de Oviedo, 2003, Tema 27, p279.
15. Rivera Luna R. et al. Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia. Protocolos Técnicos Cáncer en Niños. México. 2010. Editores de Textos Mexicanos. p10-45
16. Pui CH, Pei D, Campana D, et al. Protocolo Memphis 15. St. Jude Children`s Research Hospital. J Clin Oncol 2011; 29 (4): 386-391.
17. Belson, M., B. Kingsley, and A. Holmes, Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. Environmental Health Perspectives, 2006. 115(1): p.138-145.
18. Hamerschlak, N., *Leukemia: genetics and prognostic factors*. Jornal de Pediatria, 2008.
19. Ching-Hon Pui, L.L.R., A Thomas Look, Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet, 2008. 371.
20. Den Boer; et al., A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. The lancet oncology, 2009. 10(2): p. 125-134.
21. Jeha S, et al., Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t (1; 19)/TCF3-PBX1. Leukemia, 2009. 23(8): p. 1406-1409.
22. Sam, T.N., et al., MLL gene rearrangements in infant leukemia vary with age at diagnosis and selected demographic factors: a Children's Oncology Group (COG) study. Pediatric blood & cancer, 2012. 58(6): p. 836-839.
23. Mullighan, C.G., et al., Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine, 2009. 360(5): p. 470-480.
24. Bruce A. Chaebner, Thomas J. Lynch, Dan L. Longo, Harrison. Manual de Oncología, México DF, Ed. Mc Graw Hill, 2009, p1-156.
25. Taketomo Carol K., 2010-2011. Manual de prescripción pediátrica. 18 Edición. LexyComp.
26. Nachman, J. Sather H, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and slow response to initial therapy. N Engl J Med 1998; 338: 1663-71
27. Dominic A. Solimando. Drug Information Handbook for Oncology Lexy-Comps, 3ra edition, Editorial Apha 2003.

28. Patricia Moya, Et al. Farmacogenética del metotrexato. *Reumatol Clin Supl.* 2016;11(1):8-15
29. Frank O, et al, Prediction of methotrexate elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukemia using a population pharmacokinetics approach. *Clin Pharmacol.* 1999; 13: 595-604.
30. L. Lennard, Therapeutic drug monitoring of antimetabolic cytotoxic drugs. *J Clin Pharmacol*, 1999, 47, 131–143 .
31. Jolivet J, et al. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med* 1983; 309: 1094–1104.
32. Crom WR, et al, Methotrexate. In *Applied Pharmacokinetics, Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 3rd edn. eds. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, Vancouver: Applied Therapeutics Inc., 1992: 29–1 to 29–42.
33. Whiting B, Kelman AW, Grevel J. *Population Pharmacokinetics. Theory and Clinical Application.* *Clinical Pharmacokinetics* 1986; 11: 387-401
34. Beal SL. Population pharmacokinetic data and parameter estimation based on their first two statistical moments. *Drug metabolic reviews*; 1984;15: 173-93
35. Sheiner LB; Rosenberg B, Melmon KL. Modeling individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comp Biomed Res* 1972; 5: 441-59
36. M. Calvo Malvar, A. J. Benítez Estévez. Papel de los modelos farmacocinéticos de población. *Revisión de métodos. Química Clínica*, 2004; 23 (6) 417-422
37. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1977; 5: 445-79
38. Abbottbase Pharmacokinetic Systems, version 1.00 (1991). Abbott Laboratories. Faircom Corporation. Diagnostic Division. Illinois.
39. Buffington DE., Lampasona V and Chandler MHH. Computers in pharmacokinetics. Choosing software o clinical decision making. *Clin. Pharmacokin.* 1993; 25(3):205-216.
40. Martelli N, et al; Methotrexate pharmacokinetics in childhood acute lymphoblastic leukemia: a prognostic value? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2011, 36, 237–245
41. Noha M, et. al, Study of the pharmacokinetic and pharmacogenetic contribution to the toxicity of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Med Oncol* (2012) 29:2053–2062.

42. Jebabli N, et al. Pharmacokinetic modelling of methotrexate from routine clinical data in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pak J Sci. Ind. Res. B. Biol Sci.* 2013, 56 (2): 76-81.
43. Palacios Moya E. Evaluación de la capacidad predictiva de modelos farmacocinéticos de metotrexato en población pediátrica con leucemia aguda linfoblástica. *Comunicación científica. 58 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.* 2013
44. Aumente D, et al. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45 (12):1227-38.
45. Masakatsu Yanagimachi et al. Influence of pre-hydration and pharmacogenetics on plasma methotrexate concentration and renal dysfunction following high-dose methotrexate therapy. *Int J Hematol.* 2013 98:702–707
46. Evans WE. Et al, Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. Identification of a relation between concentration and effect, *N Engl J Med.* 1986 20;314(8):471-7.
47. Pui C-H, Evans WE. A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Seminars in hematology.* 2013; 50(3):185-196.
48. Bhojwani D, et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(9):949-959.
49. Evans WE, Et al. Healthcare System Perspective on Implementing Genomic Medicine: Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia as a Paradigm. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2013;94(2):224-229.
50. Schmiegelow K, Et al, Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2014;36(7):503-517.
51. Thomas S, Et al, Methotrexate Is a JAK/STAT Pathway Inhibitor. Antoniou AN, ed. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0130078.