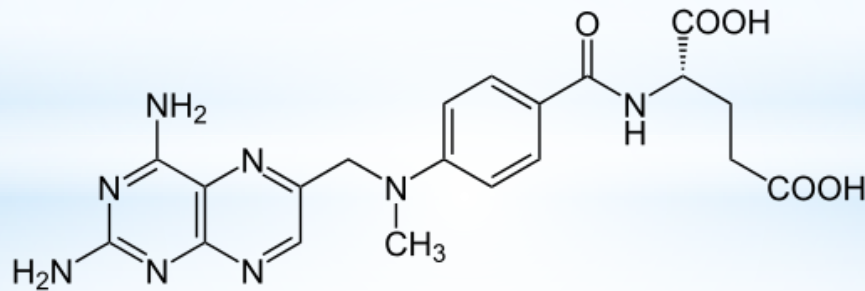


Monitorización del Metotrexato en el Laboratorio de Urgencias



María Álvarez Montuno



Residente 1º año Análisis Clínicos en Hospital
Universitario de Badajoz

ÍNDICE

1. El fármaco
2. Protocolos de tratamiento
3. Protocolo de actuación en el laboratorio de urgencias
4. Algunos datos estadísticos

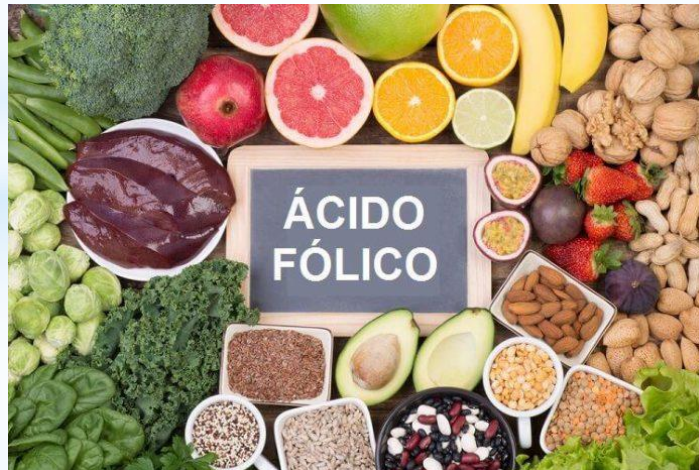
1. El fármaco

* Descripción y mecanismo de acción

- I. Antimetabolito del ácido fólico
- II. Acción citotóxica
 - Acumulación de poliglutamatos
 - Inhibición específica reversible de la reductasa dihidrofólica
- III. Ácido débil que se elimina por vía renal
- IV. Monitorización en ciertas patologías necesaria

* Rescate con ácido folínico

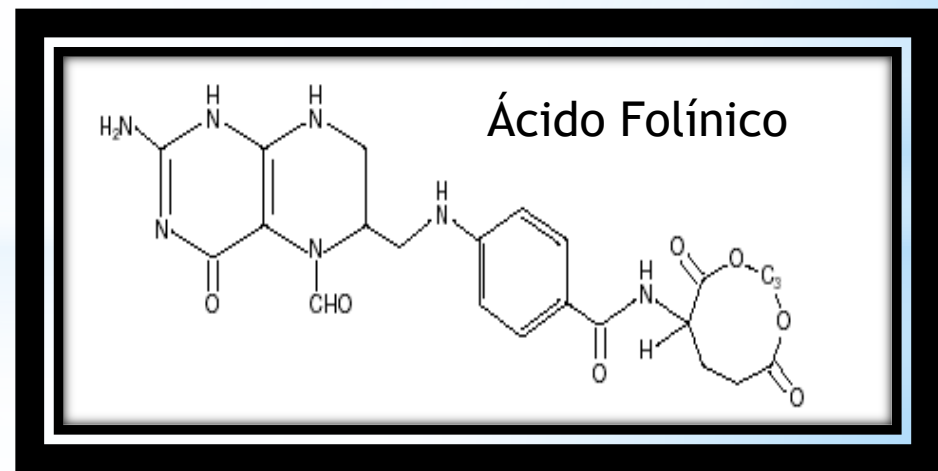
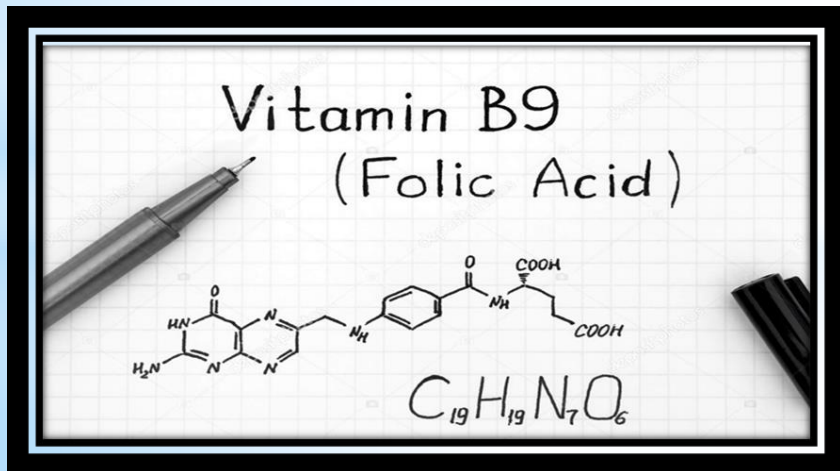
- I. Disminuye la toxicidad del MTX
- II. Actividad vitamínica equivalente al ácido fólico:
 - Papel biológico muy amplio
 - Se encuentra en multitud de alimentos
 - Déficit afecta a la síntesis y división celular



III. Antagoniza la acción del MTX a varios niveles:

- Entrada a la célula
- Enzima folilpoliglutamato sintetasa
- Enzima dihidrofolato reductasa

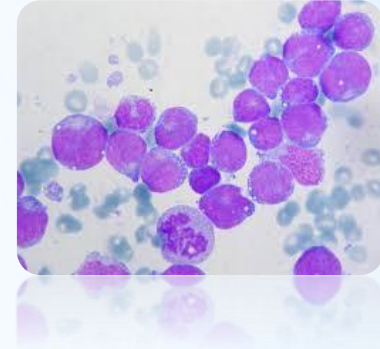
IV. Administración a las 24h, 15-25mg/6h hasta [MTX] < 0,2µmol/L



* Patologías en las que se utiliza

I. Quimioterapia con rescate y monitorización:

- Leucemia Linfoide Aguda
 - a. Linfoblástica aguda
 - b. Fase de consolidación y mantenimiento
 - c. Desde 200mg/m²/2h a 1-3g/m²/24h
 - d. Intratecal en infiltración leucémica
- Diferentes Linfomas No Hodgkin
 - a. Burkitt, Difuso de células B grandes y Linfoblastico
 - b. Terapia combinada
 - c. Dosis variable igual LLA
- Osteosarcoma
 - a. Agente único
 - b. 8-12g/m² cada 2-4 semanas
 - c. IMP: Hidratación, alcalinización de orina, monitorización y control de la función renal



Vía Intravenosa

II. Quimioterapia no monitorizada

- Neoplasia trofoblástica gestacional
 - a. Intramuscular
 - b. Se evalúa por [Gonadotropina coriónica] en orina de 24h

- Cáncer de mama
 - a. Terapia combinada

- Cáncer de cabeza y cuello
 - a. En formas avanzadas o metástasis

- Cáncer de vejiga
 - a. Terapia combinada
 - b. Forma invasiva y/o avanzada

III. Otras patologías

- Artritis reumatoide activa y grave

- a. Intramuscular



- Artritis crónica juvenil poliartrítica, activa y grave

- a. Intramuscular

- Psoriasis

- a. Intramuscular



- Profilaxis enfermedad injerto contra huésped

- a. Terapia combinada

- b. Intravenosa

* **Contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso**

- Toxicidad mortal intravenosa e intratecal
- Evaluación básica previa al tratamiento:
 1. Recuento hematológico completo
 2. Recuento diferencial de plaquetas
 3. Enzimas hepáticas
 4. Hepatitis B y C
 5. Función renal
 6. Radiografía de tórax
 7. Biopsia hepática si fuera necesario

- Pacientes de riesgo:
 - Personas de edad avanzada
 - Pacientes con insuficiencia renal → Aclaramiento de creatinina
 - Pacientes con insuficiencia hepática → Bilirrubina >5mg/dL CONTRAINDICADO
 - Pacientes con tumores de crecimiento rápido → Síndrome de Lisis Tumoral:
 - ↑ Liberación de K⁺
 - ↑ Liberación de P
 - ↑ Liberación de ácido nucleico

- Otras contraindicaciones

Mujeres en edad de riesgo de embarazo
Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
Inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidente
Pacientes con discrasias sanguíneas preexistente
Acumulación en terceros espacios

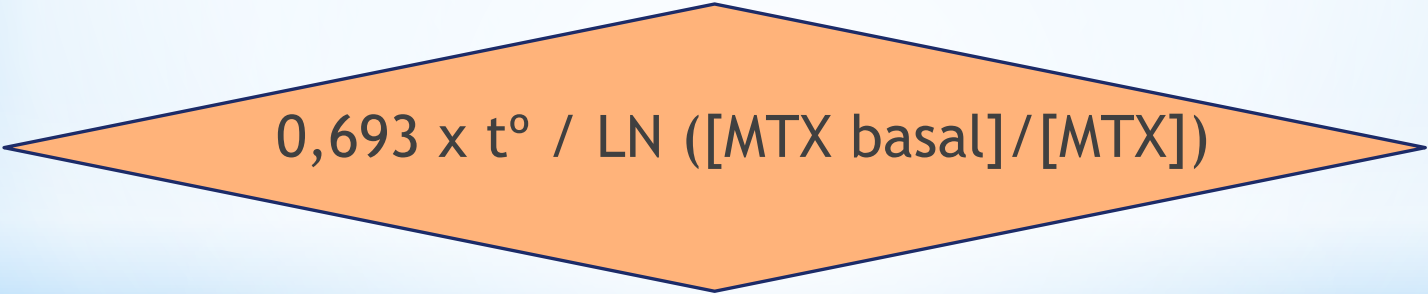
- Otras toxicidades

Neurotoxicidad
Toxicidad Pulmonar
Toxicidad Dérmica
Hipersensibilidad
Aparición de Linfomas

* Monitorización y calculo de vida media

Monitorización para prevenir efectos tóxicos, que serán reversibles si se actúa precozmente.

Vida media:


$$0,693 \times t^{\circ} / \text{LN} ([\text{MTX basal}] / [\text{MTX}])$$

Se hace cuando han pasado 6h entre la 1ª y la 2ª determinación.

En sobredosis masiva → Hidratar + Alcalinizar orina

2. Protocolos de tratamiento

*24h

- LLA y algunos LNH

1º Hidratación
3L/m²/24h

2º Alcalinización orina

3º Infusión MTX
5000mg/m²/día

10% en 30'

90% 23h ½

4º Monitorización
24,30,(36),(42),48,
(54)h hasta
0,2µmoles/L

5º Rescate
15mg/m²/6h a partir
de las 36h→54h

*4h

- LNH-B y
osteosarcoma

1º y 2º = protocolo 24h

3º Infusión MTX
5000mg/m²/día

4º Monitorización
4,10,24 y 30h hasta
0,2µmoles/L

5º Rescate 15mg/m²/6h
a partir de las 24h →54h

*Osteosarcoma en niños y adolescentes

1º y 2º = protocolo 24h

3º Infusión de 8 a.m a 12
a.m → Concentración
deseada 1000 µmoles/L

Si no se alcanza:

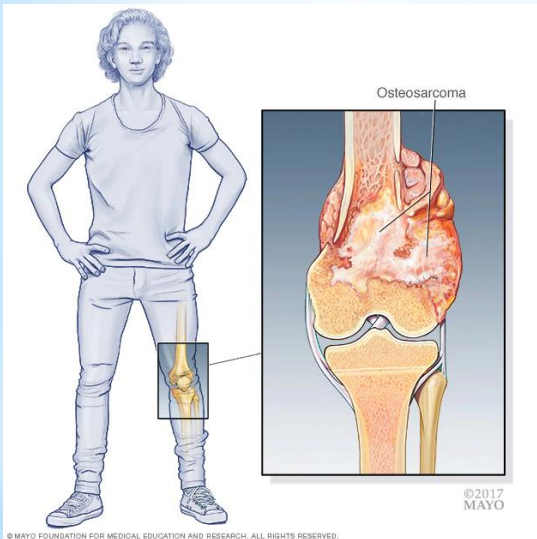
Se aumenta dosis → max.
20gr

Se disminuye tº infusión →
min. 3h

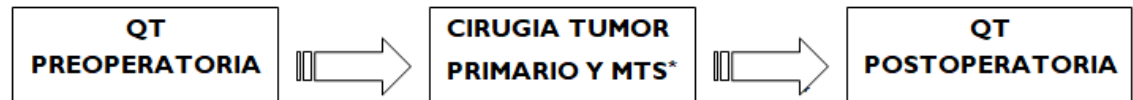
4º Monitorización y control
del perfil renal a las 24 y
48h

5º Rescate a las 24h

Osteosarcoma en niños y adolescentes



ESQUEMA TERAPÉUTICO.



TRATAMIENTO PREOPERATORIO

S 0	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	S 8	S 9	S 10	S 11	S 12
MTX	CDP ADMI			IFO		MTX	CDP ADMI			IFO		CIRU GÍA

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

S 14	S 15	S 16	S 17	S 18	S 19	S 20	S 21	S 22	S 23	S 24	S 25	S 26
ADM2			IFO		MTX	CDP			ADM2			IFO

S 27	S 28	S 29	S 30	S 31	S 32	S 33	S 34	S 35	S 36	S 37	S 38
	MTX	CDP			ADM2			IFO		MTX	CDP

ALTAS DOSIS DE METOTREXATO

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA: Semanas 0, 6.

QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA: Semanas 19, 28 y 37.

Tiempo extracción tras inicio de la infusión (h)

Niveles de MTX deseados (μmol/l)

4

1000

24

< 5

48

< 0.2 *

*PROBLEMAS CON LA INFUSIÓN

❖ Cuando excede $150\mu\text{moles/L}$ a las 24h = $\uparrow$ Creatinina sérica

❖ Cuando la vida media excede las 3,5h

➤ Determinar [MTX] a las 36h

➤ Si excede $3\mu\text{moles/L}$ o no se puede conocer la [MTX]:

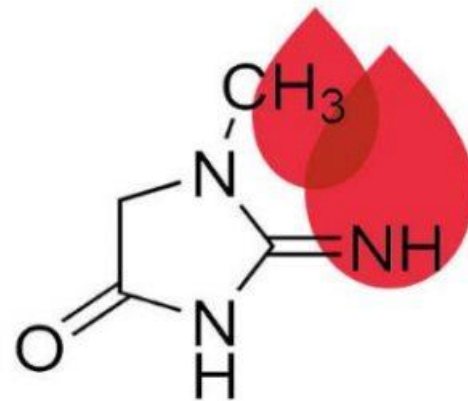
1º 30mg/m^2 IV de ácido folínico

2º Determinar [MTX] a las 42h para ajustar la dosis de rescate

3º Si excede el intervalo normal a las 42, 48 o 54h se debe aumentar la dosis de ácido folínico

* ALTERACIÓN EXCRECIÓN

- ❖ Vómitos, diarrea
- ❖ Aumento de la creatinina sérica
- ✓ Aumentar la hidratación
- ✓ Alcalinizar la orina
- ✓ Mantener un equilibrio estricto entre el aporte y el gasto de líquidos

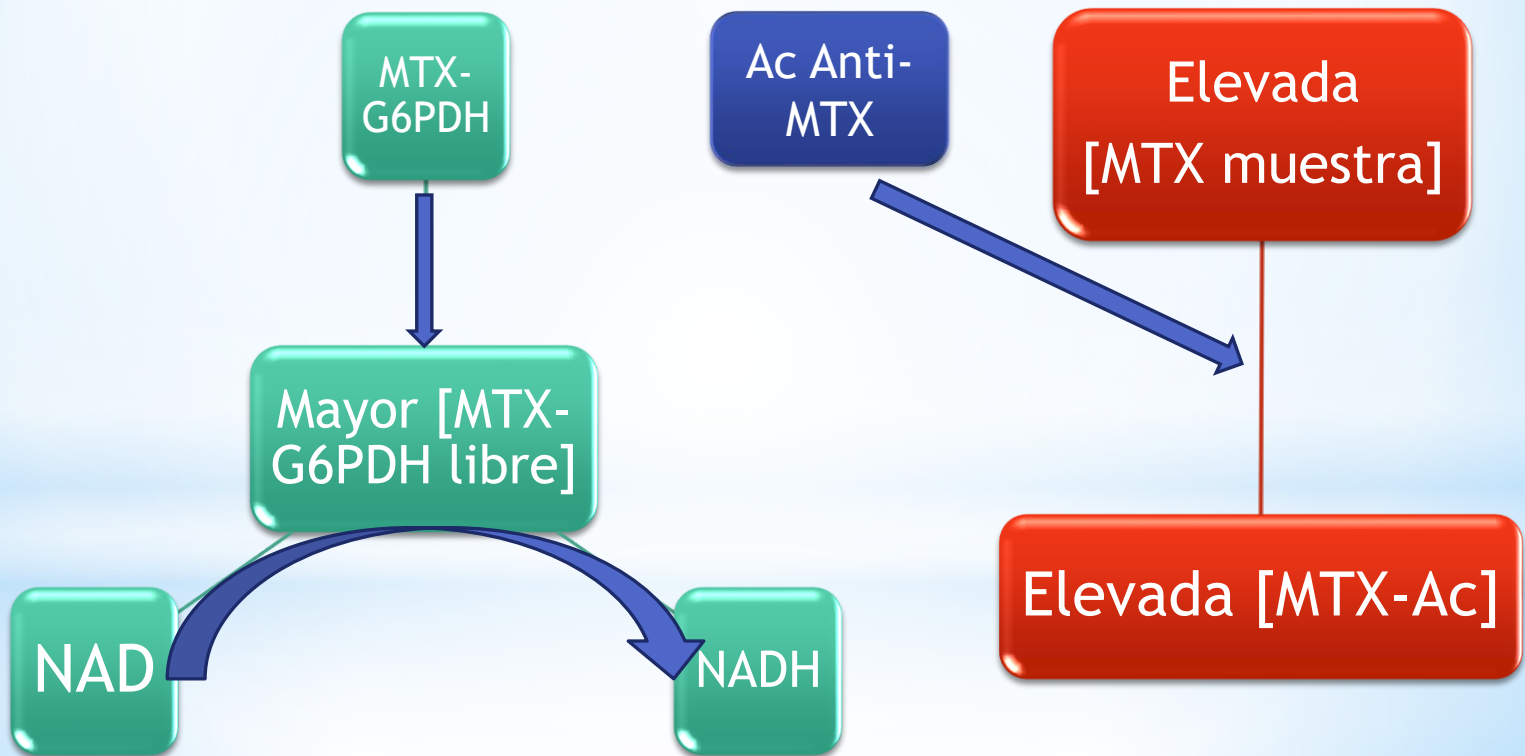


3. Protocolo de actuación en el laboratorio de urgencias

- * COBAS 6000 módulo c501
- * Curva de calibración a 6 puntos (x2)
- * Tres niveles de control
- * Suero o plasma. NO sangre completa
- * Programación manual de la muestra
- * Diluyente específico
- * Rango de medida 0,04 - 1,20 $\mu\text{moles/L}$



* Enzimoinmunoensayo competitivo



* Nuevo protocolo con tablas de dilución

ADMINISTRACIÓN EN 24 HORAS

LLA, LNH y Linfoma Cerebral

		Hora extracción		Orden extracción	Conc. MTX deseada	DILUCION REQUERIDA
24h		7 horas		1 ^a	< 150 µmol/L	(dilución 1/100 y 1/50)
30h		13 horas		2 ^a	<3,5µmol/L*	(dilución 1/10 y 1/20)
36h		19 horas		3 ^a	< 3 µmol/L	(sin dilucion)
42h		1h(día siguiente)		4 ^a	< 1 µmol/L	(sin dilucion) esta determinacion no suelen pedirla
48h		7 horas		5 ^a	< 0.4 µmol/L	(sin dilucion)
54 cada 6 h. hasta < 0.2 µmol/L				6 ^a	< 0.2 µmol/L	(sin dilucion)

ADMINISTRACIÓN EN 4 HORAS

Linfoma Cerebral y LBCG

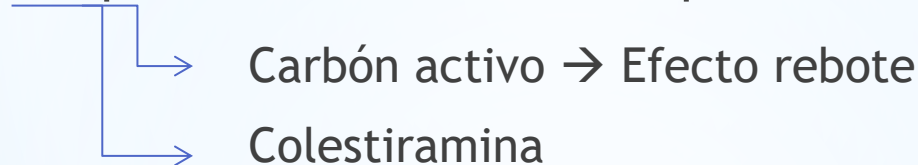
		Hora extraccio n		Orden extraccio n	Conc. MTX deseada	DILUCION REQUERIDA
4		11 horas		1 ^a	$< 500 \mu\text{mol/L}$	(dilución 1/1000)
10		17 horas		2 ^a	* $< 50 \text{ horas}$	(dilución 1/20)
16		23 horas		3 ^a	$< 3 \mu\text{mol/L}$	
24		7 horas		4 ^a		
30		13 horas		5 ^a		
36		19 horas		6 ^o	$< 0.4 \mu\text{mol/L}$	(sin dilucion)
48		7 horas		7 ^a	$< 0.2 \mu\text{mol/L}$	(sin dilucion)

Osteosarcoma

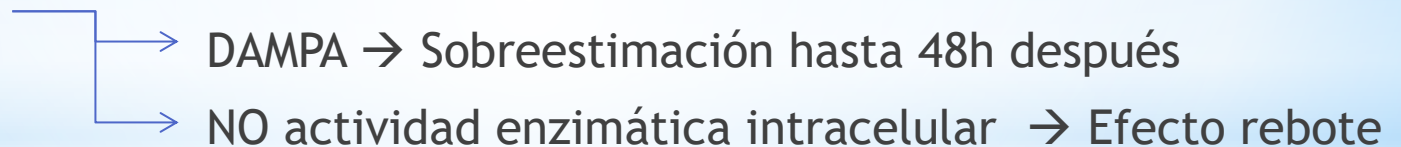
Tiempo extracción tras inicio de la infusión (h)	Niveles de MTX deseados ($\mu\text{mol/l}$)
4	1000 (dilución 1/1000 y 1/2000)
24	< 5 (dilución 1/10 y 1/20)
30	Menor que la anterior (dilución 1/10)
48	< 0.2 (sin dilucion)

* Interferencias en la medición

❖ Interrupción del ciclo enterohepático



❖ Fracaso renal inducido por MTX → Tratamiento con glucarpidasa



❖ Trimetoprim y/o Triamtereno

❖ Interferencias endógenas

Sustancia interferente	Concentración interferente	Metotrexato (~ 0,05 µmol/L)		Metotrexato (~ 0,50 µmol/L)	
		Control sérico	Prueba	Control sérico	Prueba (% Control)
Albúmina	12 g/dL	0,05	0,05	0,48	0,50 (103,5)
Bilirubina (conjugada)	70 mg/dL	0,05	0,06	0,48	0,49 (101,4)
Bilirubina (no conjugada)	70 mg/dL	0,05	0,05	0,48	0,48 (101,4)
Colesterol	620 mg/dL	0,05	0,04	0,47	0,48 (103,2)
Gamma globulina	12 g/dL	0,05	0,06	0,48	0,49 (100,7)
Hemoglobina	1000 mg/dL	0,06	0,06	0,48	0,49 (101,4)
Factor reumatoide	1080 UI/mL	0,06	0,07	0,46	0,45 (96,7)
Triglicéridos	835 mg/dL	0,05	0,04	0,48	0,48 (98,6)
Ácido úrico	30 mg/dL	0,05	0,06	0,48	0,49 (100,7)

4. Breve análisis estadístico en el HUB

➤ 2018

- Total de determinaciones → 314
- Total de pacientes → 31
- Total de ciclos → 76
- Media de determinaciones por ciclo → 4
- Media de ciclos por paciente al año → 2,45
- % Pacientes menores de edad → 45,54%

➤ 2019

- Total de determinaciones → 384
- Total de pacientes → 28
- Total de ciclos → 76
- Media de determinaciones por ciclo → 4,46
- Media de ciclos por año → 3
- % Pacientes menores de edad → 53,9%

➤ Desde 01/01/19 al 30/06/2019

■ Total de determinaciones 207

■ Solo 2 no han sido a causa de una monitorización oncológica:

- Descartar infección por CMV como efecto secundario del tratamiento con MTX
- Descartar intoxicación en enfermedad autoinmune con tratamiento con bajas dosis de MTX

CONCLUSIONES

Determinaciones para monitorizar terapia neoplásica → 99%

Aumento determinaciones → 22,3%

Aumento determinaciones en menores de edad → 8,36%

Estimación → 4 determinaciones/ciclo

Estimación → 2-3 ciclos/paciente x año

¡MUCHAS GRACIAS!

