

GUÍA DE MONITORIZACIÓN DE METOTREXATO Y RESCATE CON LEUCOVORIN



AVALADO POR:



autores



M^º DOLORES AUMENTE RUBIO

Servicio de Farmacia. Unidad de Farmacocinética Clínica.
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

AZUCENA ALDAZ PASTOR

Servicio de Farmacia. Unidad de Farmacocinética Clínica.
Clínica Universidad de Navarra (Pamplona)

© 2025. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ISBN: 978-84-09-73561-7



índice

0. 	Abreviaturas.....	4
1. 	Objetivo	5
2. 	Indicaciones terapéuticas y posología	5
3.	Consideraciones previas a la administración del metotrexato	6
	3.1. Medidas de soporte: hidratación y alcalinización.....	6
	3.2. Otras consideraciones a tener en cuenta.....	8
4. 	Interacciones farmacológicas	10
5. 	Efectos secundarios	11
6. 	Monitorización farmacocinética (TDM)	12
	6.1. Individualización de la dosis de metotrexato.....	12
	6.2. Individualización de la dosis de leucovorin.....	13
	6.2.1. Rescate cuando el metotrexato se infunde en 24 horas	14
	6.2.2. Rescate cuando el metotrexato se infunde en 3-4 horas	21
	6.3. Advertencias	27
	6.4. Herramientas para la TDM. Software	28
7. 	Métodos analíticos para cuantificación de metotrexato	30
8. 	Manejo de la intoxicación severa por metotrexato intravenoso	30
9. 	Manejo de la intoxicación severa por metotrexato intratecal.....	34
10. 	Preguntas más frecuentes que plantea la TDM del metotrexato	35
11. 	Anexo: algoritmos TDM metotrexato	39
	Algoritmo I: TDM metotrexato 1-8 g/m ² en 24 horas	40
	Algoritmo II: TDM metotrexato 1-8 g/m ² en 24 horas (sin asesoramiento farmacocinético).....	41
	Algoritmo III: TDM metotrexato 3-3,5 g/m ² en infusión de 3-4 horas	42
	Algoritmo IV: TDM metotrexato 8-12 g/m ² en infusión de 4 horas	43
12. 	Bibliografía	44

O. Abreviaturas

ABCB1 =	gen que codifica para la proteína de eflujo Glicoproteína P.	IMC =	índice de masa corporal
ADN =	ácido desoxirribonucleico	IRA =	insuficiencia renal aguda
AINE =	antiinflamatorios no esteroideos	IT =	intratecal
ALT =	alanina aminotransferasa	LAL =	leucemia linfoblástica aguda
AST =	aspartato aminotransferasa	LCR =	líquido cefalorraquídeo
ATIC =	5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa	LNH =	linfoma no hodgkin
AUC =	área bajo la curva	LPSNC =	linfoma primario del sistema nervioso central
BCRP =	proteína de resistencia al cáncer de mama	LV =	leucovorin o folinato cálcico
CL =	aclaramiento	MTX =	metotrexato
C_{max} =	concentración máxima	[MTX] =	concentración de metotrexato en suero/plasma
CMIA =	inmunoensayo de quimioluminiscencia	OS =	osteosarcoma
C_{ss} =	concentración media en estado de equilibrio estacionario	PA =	peso ajustado
DAMPA =	2,4- diamino-N10-metilpteroico	PI =	peso ideal
DHFR =	enzima dihidrofólico reductasa	PGs =	poliglutamatos
DME =	retraso en la eliminación del metotrexato (delayed methotrexate elimination)	PICC =	catéter central colocado por vía periférica
EIA =	enzimoinmunoensayo homogeneo	PK/PG =	farmacocinético/farmacodinámico
EMIT =	inmunoensayo enzimático múltiple	SC =	superficie corporal
EVA =	etileno-acetato de vinilo	SNC =	sistema nervioso central
FH₂ =	dihifrofolato	SNG =	sonda nasogástrica
FH₄ =	tetrahidrofolato	TCR =	técnicas de remplazo renal continuo
FPGH =	folil-polilglutamato hidrolasa	TDM =	monitorización farmacocinética
FPGS =	enzima folil-poligutamatosintetasa	TFR =	transportador de folatos reducidos
HDMTX =	metotrexato a dosis altas	T1/2α =	semivida de eliminación alfa
HPLC =	cromatografía líquida de alta resolución	T1/2β =	semivida de eliminación beta

1. Objetivo

El objetivo de esta Guía es proporcionar una serie de recomendaciones que aborden todos los aspectos relacionados con el uso seguro y efectivo del metotrexato (MTX) utilizado a altas dosis, desde las medidas de soporte previas a su administración hasta el manejo correcto del rescate, lo que implica la monitorización farmacocinética de su concentración plasmática para adecuar la dosis de leucovorin (LV) o folinato cálcico. Así mismo, en esta Guía se abordan también algunas de las medidas correctoras que se pueden aplicar en caso de intoxicación severa por MTX y las preguntas más frecuentes que la monitorización de MTX plantea. Se han intentado contemplar todos los escenarios posibles y así se ha procurado dar respuesta también a aquellos hospitales que no disponen de asesoramiento farmacocinético.

No hay un consenso sobre como optimizar el rescate con LV en todos los tipos de tumores y se pueden encontrar considerables discrepancias entre los métodos usados en los diferentes protocolos¹. Estas recomendaciones se basan en la revisión exhaustiva de los métodos propuestos y sobre todo en la experiencia personal de las autoras.

2. Indicaciones terapéuticas y posología

El MTX es un antagonista del ácido fólico que se usa a dosis altas ($>500 \text{ mg/m}^2$) para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), el Linfoma no Hodgkin (LNH), que incluye el Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC) y, el Osteosarcoma (OS). A dosis bajas también se utiliza en algunas enfermedades no oncológicas, como la artritis y la psoriasis, pero no requiere monitorización farmacocinética (TDM) y por ello no se van a tratar en esta Guía.

Mecanismo de acción:

El metotrexato (MTX) actúa como un inhibidor competitivo e irreversible de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), responsable de la conversión de dihidrofolato (FH_2) en tetrahidrofolato (FH_4), un cofactor esencial en el transporte de grupos monocarbonados necesarios para la síntesis de ADN. Cuando el MTX entra en la célula, la enzima folil-poliglutamato sintetasa (FPGS) cataliza la adición de hasta cinco residuos de glutamato a su extremo, formando compuestos conocidos como los poliglutamatos de MTX (MTX-PGs). Esta modificación incrementa la longitud y la hidrofilia de la molécula, disminuyendo su afinidad por los transportadores de salida y favoreciendo su acumulación intracelular, lo que potencia su citotoxicidad.

Los MTX-PGs conservan una capacidad inhibitoria similar a la del MTX sobre la DHFR, y además inhiben otras enzimas clave en la biosíntesis de nucleótidos: la timidilato sintasa, bloqueando la síntesis de pirimidinas, y la ATIC (amidoimidazol carboxamida ribonucleótido transformilasa), interfiriendo con la síntesis de purinas².

Para mitigar la toxicidad del MTX en células sanas, se emplea el leucovorín (LV) como agente de rescate. Este actúa selectivamente sobre células no tumorales debido a sus diferencias en el metabolismo del folato, restaurando los niveles intracelulares de FH₄ y contrarrestando así los efectos del MTX. No obstante, el LV compite con el MTX por el mismo transportador de entrada (el transportador de folatos reducidos, TFR) y por la enzima FPGS, lo que puede disminuir la eficacia del MTX en células tumorales si se administra en exceso. Por ello, es crucial diseñar un régimen óptimo de administración de MTX y LV que permita maximizar la toxicidad selectiva sobre las células malignas y preservar al mismo tiempo las células sanas³.

En la Tabla 1, se indican los regímenes de dosificación del MTX más habituales en los protocolos españoles.

TABLA 1. RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN DE MTX Y LV EN LOS PROTOCOLOS ESPAÑOLES

Indicación	Dosis de MTX (g/m ²)	Tiempo de infusión (horas)	Rescate estándar (Dosis de LV, inicio* y fin)
LAL	1-5	24	15 mg/m ² /6 h desde las 42 horas hasta [MTX] < 0,2 µM**
LAL en recaída	1	36	15 mg/m ² /6 h desde las 48 horas hasta [MTX] < 0,25 µM**
LNH	0,5-1,5	24	15 mg/m ² /6 h desde las 42 horas hasta [MTX] < 0,2 µM**
	3-8	3-4	15 mg/m ² /6 h desde las 24 horas hasta [MTX] < 0,2 µM**
LPSNC	3-3,5	3-4	15 mg/m ² /6 h desde las 24 horas hasta [MTX] < 0,2 µM**
Osteosarcoma	8-12	4	15 mg/m ² /6 h desde las 24 horas hasta [MTX] < 0,1 µM**

* Tiempo desde el inicio de la infusión de MTX; **Antes de suspender el LV comprobar que en las 12 horas siguientes a la última dosis de LV la [MTX] < 0,05 µM

3. Consideraciones previas a la administración de MTX

3.1. Medidas de soporte: hidratación y alcalinización

Hidratación:

Teniendo en cuenta que una menor hidratación se asocia con concentraciones plasmáticas de MTX más elevadas en plasma y por tanto con mayor potencialidad de toxicidad, se debe hiperhidratar al paciente con $\geq 2,5$ L/m²/día desde un mínimo de 4 horas antes de iniciar la infusión de MTX a dosis altas (HDMTX) y al menos 24-48 horas después de finalizar⁴, aunque la mayoría de los protocolos comienzan 12 horas antes y continúan hasta finalizar el rescate. Cada centro puede emplear la solución de hidratación que considere

oportuna considerando siempre varios factores tales como tratar de evitar soluciones de dextrosa 5 %, ya que presentan pH ácidos que dificultan la alcalinización urinaria, usar soluciones compatibles con bicarbonato sódico y que estas soluciones incluyan los miliequivalentes de potasio necesarios que impidan situaciones de hipopotasemia. La adición de furosemida es opcional.

Un ejemplo de protocolo de hiperhidratación es el siguiente:

Suero glucosalino 3.000 mL/m²/día (125 mL/m²/h) + 40-50 mL de bicarbonato sódico 1M + 10 mEq de ClK + 10 mg de furosemida en cada suero de 1.000 mL. En pacientes adultos, si la dosis de MTX es $\leq 1,5$ g/m² podría ser suficiente con 1.000 mL/6 h (166 mL/h), que para una superficie corporal de 1,73 m² supondría 2.300 mL/m²/día.

Es importante evaluar el balance hídrico cada 12 horas.

Alcalinización:

Se debe mantener el pH urinario ≥ 7 para evitar la precipitación del MTX y de sus metabolitos en los túbulos renales, lo que podría causar un fallo renal agudo y como consecuencia un retraso en la eliminación del MTX.

No se debe administrar el MTX hasta que el pH urinario sea ≥ 7 , al menos en 2 micciones consecutivas, aunque siempre es mejor en el primer día de la infusión de MTX situar el pH urinario sobre 7,5, para evitar situaciones en las que el pH pueda descender por debajo de 7 mientras las concentraciones de MTX en plasma se mantengan tan elevadas.

Antes de la infusión de MTX se debe comprobar el pH urinario, 4 o 5 horas antes e inmediatamente antes de su inicio:

- Si pH = 6,5-7: Administrar 250 mL de bicarbonato sódico 1/6 M en 1 hora.
- Si pH ≤ 6 : Administrar 500 mL de bicarbonato sódico 1/6 M en 2 horas.
- En niños, si pH $\leq 6,5$: alcalinizar rápidamente con una carga de 6 mL/Kg de bicarbonato sódico 1/6 M en 30-60 min.
- Si en la medición anterior a la infusión del MTX el pH < 7 , valorar administrar 1/2-1 comprimido (250-500 mg) de acetazolamida (Edemox®) según el peso del paciente. Esta aproximación es especialmente útil en aquellos pacientes en los que se requiera una alcalinización rápida.

Durante la infusión de MTX y hasta suspender el rescate, se debe determinar el pH urinario en cada micción para asegurar que se mantiene igual o mayor a 7.

- Si pH $\geq 8,5$: Disminuir 3-5 mL de bicarbonato sódico 1 M en el suero base.
- Si pH = 6,5-7: Aumentar 3-5 mL de bicarbonato sódico 1 M en suero base + 250 mL de bicarbonato sódico 1/6 M en 1 hora.
- Si pH ≤ 6 : Aumentar 10 mL de bicarbonato sódico 1 M en suero base + 500 mL de bicarbonato sódico 1/6 M en 2 horas.
- En niños, si pH $\leq 6,5$: alcalinizar rápidamente con una carga de 6 mL/Kg de bicarbonato sódico 1/6 M en 30-60 min.

Comprobar el pH urinario inmediatamente después de administrar las cargas de bicarbonato sódico o como máximo 1-2 horas después.

Existen opciones de alcalinización combinando la administración intravenosa y oral de bicarbonato sódico.

Durante el ingreso el paciente no debe tomar zumos de fruta ácidos ni cítricos (piña o naranja), ni refrescos de cola^{5,6} u otros refrescos con gas, que podrían acidificar la orina. También hay que llevar control en niños de la toma de gominolas, ya que estos dulces presentan pH ácido. Aunque conviene mantener la hiperhidratación alcalina hasta suspender el rescate, cuando la concentración de MTX es $<0,5 \mu\text{M}$, el riesgo de precipitación del MTX en la orina es bajo y se podrían aligerar estas medidas de soporte⁴. Si la situación clínica del paciente lo permite, se puede valorar la posibilidad de completar el rescate de forma ambulatoria con una buena hidratación y alcalinización por vía oral.

3.2. Otras consideraciones a tener en cuenta

- La administración de MTX por vía intratecal (IT) debe coincidir con la administración de MTX por vía sistémica para favorecer su permanencia en el SNC. Si por cualquier circunstancia esto no fuera posible, se debe esperar hasta finalizar el rescate, preferentemente a partir del día siguiente, pero nunca se debe administrar el MTX IT cuando ya ha comenzado el rescate con LV.
- Cuando el MTX se administra en perfusión de 24 horas, se recomienda comenzar la infusión a las 18:00 h (día 0), para poder iniciar el rescate con LV a las 12:00 h del día 2 (42 horas desde el inicio de la infusión), lo que permite adecuar la administración de LV cada 6 horas al horario habitual de planta (6:00-12:00-18:00-24:00 h). Este horario también facilita la monitorización del fármaco, porque la extracción de la mayoría de las muestras se puede realizar durante la mañana, con tiempo suficiente para realizar los cálculos y, que éstos no recaigan en periodo de guardia. Además, facilita la administración del MTX IT durante la infusión del MTX sistémico, al día siguiente (día 1) por la mañana durante la infusión de MTX.
- Sin embargo, cuando el MTX se administra en perfusión de 4 horas, se recomienda comenzar la infusión a las 12:00 h (día 0), para iniciar el rescate con LV a las 12:00 h del día 1 (24 horas desde el inicio de la infusión) y así también se puede adecuar mejor el horario de administración del LV y facilitar la extracción de las muestras durante la mañana. EL MTX IT se debe administrar el mismo día (día 0), antes o durante la infusión, pero nunca, como ya se ha indicado, cuando ya ha comenzado el rescate con LV. Esto es recomendable en los centros en los que el grueso del personal trabaja en horario de 08:00 h a 15:00 h, pero la hora de inicio de la infusión de MTX se puede adaptar a la dinámica de funcionamiento de cada Hospital, siempre y cuando las horas de extracción de las muestras con ese horario permitan su cuantificación y valoración a tiempo para tomar decisiones rápidas.

- Cuando el MTX se administra en infusión prolongada de 24 horas, conviene administrar el 10 % de la dosis en los primeros 30 min y el resto de la dosis en las 23,5 horas restantes, para alcanzar más rápidamente el estado de equilibrio estacionario. Las soluciones salinas comerciales pueden incluir, por Ley, un sobrevolumen del 3 al 5 %, lo que en los sueros de 1.000 mL representa un promedio de 30 mL, y en los de 500 mL, aproximadamente 17 mL, aunque esta cantidad puede variar según el lote. Este sobrevolumen puede provocar un retraso de 1 a 2 horas en la finalización de la infusión. Por este motivo, siempre que sea posible, se recomienda preparar el MTX en una bolsa EVA, de manera que el volumen total de la infusión (solución + MTX) sea exactamente el deseado, generalmente 500 mL. Dado que las bombas de infusión pueden presentar cierta imprecisión y que la solución con MTX podría no haberse preparado con el volumen exacto, es necesario controlar cada 6-8 horas el volumen restante en la bolsa. Esto permitirá ajustar progresivamente la velocidad de infusión y asegurar que la administración del MTX se complete en el tiempo programado.
- En caso de insuficiencia renal, se debe valorar reducir la dosis de MTX, para lo que se sugiere:
 - Realizar siempre que sea posible, una simulación farmacocinética con las características del paciente, los datos de tratamiento y un modelo farmacocinético poblacional validado con el fin de estimar la dosis necesaria para alcanzar las dianas terapéuticas con la menor toxicidad. Es fundamental conocer el comportamiento del modelo farmacocinético poblacional que vaya a emplearse en la simulación.
 - Si no se dispone de asesoramiento farmacocinético:
 - ▶ Si el aclaramiento de creatinina es de 30-60 mL/min, se propone para el primer ciclo de HDMTX, una reducción del 50 % de la dosis que le correspondería por superficie corporal y, tras comprobar la eliminación del primer ciclo, se recomienda valorar incrementar la dosis de MTX en los ciclos posteriores.
 - ▶ Si el aclaramiento de creatinina es <30 mL/min, se debe valorar cuidadosamente el beneficio/riesgo de este tratamiento y, en caso necesario, usar una dosis máxima de 500 mg/m² (en LAL y LNH) con una estricta monitorización de la concentración de MTX en sangre.
 - Si la función renal estuviera alterada por una infiltración renal linfomatosa o por una obstrucción del flujo urinario por un linfoma, el tratamiento debería realizarse según las recomendaciones, sólo así se podría mejorar la función renal. Una vez normalizada la función renal, se puede administrar la dosis completa de MTX en los ciclos siguientes.
- Para el seguimiento de la toxicidad de este fármaco es conveniente realizar un control previo y posterior de los valores en suero/plasma de creatinina, bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT o GPT) y aspartato aminotransferasa (AST o GOT), albumina y hemograma completo. Es conveniente comprobar antes de cada ciclo que no hay evidencia de inflamación, retención líquida o disfunción hepática y/o cualquier otra patología que pudiera empeorar con la administración de MTX.

4. Interacciones farmacológicas

La mayoría de los fármacos que interactúan con el MTX lo hacen por reducción de su aclaramiento renal (CL) al competir con los transportadores de aniones situados en el túbulo proximal e implicados en su secreción tubular renal, especialmente OAT3 y también OAT1 (Tabla 2)³. La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol durante la infusión de HDMTX es controvertida y, aunque algunos protocolos sugieren que se debe suspender hasta que se documente un CL adecuado del MTX⁷, no hay datos sólidos que apoyen este enfoque^{8,9}.

Algunos de los fármacos recogidos en la tabla 2, como los inhibidores de la bomba de protones o el trimetoprim-sulfametoxazol, no suelen causar un problema clínico grave, si se respetan las medidas de soporte adecuadas¹⁰, aunque se debe tener en cuenta esta interacción y valorar el riesgo en cada paciente.

TABLA 2. FÁRMACOS QUE MODIFICAN EL ACLARAMIENTO RENAL DEL MTX

Fármaco	Mecanismo de interacción
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), penicilinas y sus derivados, salicilatos, probenecid, gemfibrozilo, trimetoprim-sulfametoxazol.	Inhibición directa de la excreción renal de MTX. El trimetoprim-sulfametoxazol además inhibe la DHFR.
Anfotericina B, aminoglucósidos, medios de contraste.	Nefrotoxicidad. Disminuye la filtración glomerular y como consecuencia la excreción renal del MTX.
Inhibidores de la bomba de protones.	Poco claro. Posible inhibición del transporte renal del MTX mediado por BCRP.
Inhibidores de P-glicoproteína ABCB1.	Inhibición del transporte de eflujo de MTX en varios órganos, incluido el riñón.
Levetiracetam, hidrato de cloral.	Poco claro. Posible competición por su secreción tubular.
Cis-platino (CDDP)	Reduce la excreción renal del MTX, incluso si el paciente no muestra evidencia de insuficiencia renal.

CL=Aclaramiento renal; DHFR=Enzima dihidrofólicoreductasa; ABCB1=gen que codifica para la proteína de eflujo Glicoproteína P; BCRP=proteína de resistencia al cáncer de mama

No todas las interacciones se encuentran descritas. Se debería evitar la administración conjunta de transportadores de aniones orgánicos tipo OAT3 como entecavir, mientras no se elimine completamente el MTX. Además de la modificación del CL del MTX por medicamentos, algunas sustancias como ciertos componentes del regaliz, en concreto la glicirricina, también pueden retrasar la eliminación del MTX, aunque por un mecanismo diferente (inhibición de su secreción biliar) y por tanto deberían evitarse¹¹.

5. Efectos secundarios

Se han documentado los siguientes efectos adversos:

- Mucositis oral e intestinal, ulceraciones de la mucosa bucal y del tracto gastrointestinal, hemorragias intestinales y peligro de perforación.
- Otros efectos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.
- Mielosupresión: trombopenia, leucopenia, neutropenia y anemia.
- Nefrotoxicidad: insuficiencia renal, cistitis, ulceraciones de la mucosa vesical.
- Toxicidad hepática: aumento de las transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina, cirrosis, fibrosis e hígado graso.
- Neurotoxicidad: cefalea, somnolencia, vértigo, convulsiones, encefalopatía/ leucoencefalopatía.
- Toxicidad pulmonar: alveolitis, neumonía, fibrosis intersticial.
- Toxicidad cutánea; eritema, exantema, prurito y alopecia.

La mayoría de estos efectos adversos son reversibles, pero cuando se producen durante la administración de ciclos de HDMTX, pueden llegar a provocar modificaciones del tratamiento, como la reducción o la interrupción de la dosis de MTX y/o retrasos en la quimioterapia programada, lo que supone un obstáculo para el éxito del tratamiento. La nefrotoxicidad puede aparecer en algún momento durante los 3 primeros días de tratamiento con MTX (aumento de la creatinina sérica de un 50 %) y la mucositis a partir del día 3, aunque es más habitual a partir del día 8. Sin embargo, la toxicidad hepática y la hematológica suelen aparecer más tardíamente, alcanzando su punto máximo entre los 10 y 20 días post-tratamiento.

EL LV es particularmente efectivo en la prevención de la mielosupresión, la mucositis y la neurotoxicidad causada por el MTX, pero no parece que pueda evitar la hepatotoxicidad, que habitualmente guarda relación con una supra-exposición, ni tampoco la nefrotoxicidad, que suele estar causada por un incumplimiento de las medidas de soporte (una acidificación accidental de la orina o una hidratación inadecuada) o por interacciones farmacológicas³.

De hecho, a dosis altas, es frecuente observar pequeñas elevaciones de los niveles séricos de ALT y AST, pero en la mayoría de las ocasiones son transitorias y reversibles y no conducen a enfermedad hepática crónica, por lo que no suelen requerir ajuste de la dosis en los ciclos posteriores³. En el osteosarcoma, la toxicidad hepática se produce con más frecuencia que en otros tipos de tumores y se han identificado como factores de riesgo, el sexo femenino, la dosis de MTX (>10,2 g/m²) y la concentración sérica de calcio (>9,3 mg/dL)¹².

A diferencia de la hepatotoxicidad, la nefrotoxicidad inducida por MTX se considera una emergencia médica. Su consecuencia inmediata es un retraso en la excreción renal del MTX, que incrementa considerablemente la exposición total a este fármaco y sobre todo, su tiempo de permanencia en el organismo, con graves consecuencias para el paciente llegando a ser mortal en algunos casos¹³. Por ello, es imprescindible realizar una rigurosa monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas del fármaco (TDM) hasta su completa eliminación, estrategia necesaria para ir adecuando las dosis de LV a la evolución de las concentraciones del fármaco observadas en plasma.

6. Monitorización farmacocinética (TDM)

La monitorización farmacocinética de MTX tiene dos objetivos principales:

- Individualizar la dosis de MTX para optimizar la eficacia y seguridad del tratamiento.
- Individualizar la dosis de LV para reducir la toxicidad del tratamiento sin comprometer su eficacia

Para la cuantificación analítica del MTX se puede usar indistintamente suero o plasma porque la concentración del fármaco en ambas matrices es equivalente, pero para facilitar la lectura de esta guía usaremos el término concentración plasmática.

6.1. Individualización de la dosis de MTX

La elevada variabilidad farmacocinética del MTX hace que una misma dosis administrada a distintos pacientes conduzca a grandes diferencias en la exposición al fármaco. La evidencia científica indica que la individualización de la dosis de MTX para alcanzar un parámetro PK/PD óptimo (Tabla 3) presenta un impacto significativo sobre la supervivencia^{14,15,16,17}. Pero de momento, en los protocolos españoles no se contempla la individualización de la dosis de MTX.

TABLA 3. MARGEN TERAPÉUTICO DE MTX

Indicación	Parámetro PK/PD	Rango de referencia
LAL	C _{ss}	LAL pre-B: C _{ss} =33 µM (26-40 µM) LAL-T y/o B de alto riesgo: C _{ss} =65 µM (52-78 µM)
LNH	C _{ss}	-
LPSNC	AUC	AUC>1.000-1.100 µM.h
Osteosarcoma	AUC	AUC>4.000-4.500 µM.h
	C _{max}	C _{max} =1.000-1.500 µM

LAL=Leucemia aguda Linfoblástica; LNH=Linfoma no hodgkin; LPSNC=Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central; C_{ss}= concentración media en estado de equilibrio estacionario; AUC=área bajo la curva; C_{max}=concentración máxima

6.2. Individualización de la dosis de LV

El objetivo de la individualización posológica de LV es que todos los pacientes reciban la dosis adecuada de LV capaz de evitar la toxicidad severa por MTX, pero sin que pueda conducir a un sobrerrescate, es decir, a anular parcialmente el efecto terapéutico que se hubiera conseguido alcanzar¹⁸. Se deben identificar precozmente (las primeras 24-36 horas) a aquellos pacientes con alto riesgo de sufrir un retraso en la eliminación de MTX y que podrían requerir un incremento del rescate.

En la tabla 4, se recogen aquellos valores de concentración plasmática de MTX que pueden alertar de una eliminación de este fármaco más lenta de lo habitual, pero que no siempre implican un incremento del rescate (los valores que realmente obligan a un incremento del rescate se han señalado en rojo). Por otro lado, aunque se han utilizado varias definiciones para identificar el retraso en la eliminación del MTX (*delayed methotrexate elimination* o DME por sus siglas en ingles), la más aceptada es una [MTX] $\geq 0,2 \mu\text{M}$ a las 72 horas desde el inicio de una perfusión de MTX¹⁹.

TABLA 4. CONCENTRACIÓN DE MTX QUE ALERTA DE UN RETRASO EN SU ELIMINACIÓN

Indicación	Pauta de MTX	[MTX] que indica lenta eliminación (horas desde el inicio de la infusión)
LAL	1-8 g/m ² en 24 h	23 h >100 μM 36 h >3 μM 42 h >1 μM^* 60 h >0,2 μM
LNH	0,5-1,5 g/m ² en 24 h	23 h >50 μM 36 h >2 μM 42 h >1 μM^* 60 h >0,2 μM
LPSNC	3-3,5 g/m ² en 4 h	4 h >500 μM 24 h >5 μM^* 42 h >1 μM 66 h >0,2 μM
Osteosarcoma	8-12 g/m ² en 4 h	4 h >1.500 μM 24 h >10 μM^* 28 h >3,5 μM^* 52 h > 0,35 μM 72 h >0,2 μM

* [MTX] que obliga a un incremento del rescate

LAL=Leucemia aguda Linfoblástica; LNH=Linfoma no hodgkin; LPSNC=Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central;

Como se ha comentado anteriormente, se debe tener en cuenta que un exceso de LV puede rescatar también la población de células tumorales y reducir el efecto terapéutico del MTX. Esto puede ocurrir cuando se inicia demasiado pronto, continua durante demasiado tiempo o se administra a dosis individuales mayores de las necesarias²⁰. Siempre que se utilice MTX a dosis altas (>0,5 g/m²) se requiere un rescate con LV estándar o rescate mínimo, que puede variar (inicio, dosis y fin) en función del régimen de dosificación del MTX (de la dosis de MTX y tiempo de infusión).

6.2.1.- Rescate cuando el MTX se infunde en 24 horas

El MTX se usa en perfusión de 24 horas en LAL y en LNH. La dosis varía entre 0,5 y 8 g/m² según el tipo de LAL o LNH, los factores pronósticos y la edad del paciente. En los protocolos de LNH, se observa una mayor toxicidad, sobre todo gastrointestinal (mucositis) y hematológica, debido principalmente a que el MTX se combina con otros citostáticos. La monitorización farmacocinética del MTX es esencial para identificar precozmente a los pacientes que requieren una dosis de LV superior a la estándar. Si el rescate se corrige después de las 42 horas, la citotoxicidad del MTX puede ser irreversible y aumentar el riesgo vital para el paciente, por eso es muy importante comenzar a las 42 horas con la dosis de LV adecuada, o antes si existe muy alto riesgo de toxicidad²¹.

Rescate estándar:

- **Inicio:** a las 42 horas desde el inicio de la infusión.
- **Dosis estándar:** 15 mg/m²/6 h, vía intravenosa.
- **Duración:** variable en función de la eliminación del MTX en el paciente. El abordaje será distinto según se disponga o no de asesoramiento farmacocinético, como se explicará a continuación.

Horas de extracción de muestras: de manera estándar a las 12*, 23*, 36, 42 y 60 horas desde el inicio de la infusión de MTX (esta última muestra se extraerá en el caso de que [MTX] a las 42 horas sea >0,2 µM) y después cada 24 horas hasta suspender el rescate.

* Como las 2 primeras muestras se extraen durante la infusión de MTX, se recomienda colocar un port-A-cath de doble cámara o un catéter central colocado por vía periférica (PICC) de doble vía. Se debe detener la infusión unos minutos antes de extraer las muestras por la luz contraria, o bien utilizar una vía distinta a la de la infusión del fármaco

Significado de los tiempos de muestreo de MTX para la TDM en las infusiones de 24 horas.

Muestras desde inicio infusión	Significado de cada muestra
12 horas	Valorar la eliminación de MTX antes de que finalice la infusión
23 horas	Estimar la C _{ss} *
36 horas	Utilizada junto al valor de las 12 y 23 horas, permite estimar la primera dosis de LV de las 42 horas
42 horas	Confirmar si el rescate es adecuado (valor crítico)
60 horas	Valorar cuando finalizar el rescate

* C_{ss}=concentración media en estado de equilibrio, relacionada con la eficacia del MTX. Es importante conocer el ritmo real de la administración para que este valor no lleve a interpretaciones incorrectas por su proximidad al fin de la infusión.

La dosis de LV se incrementa en función de la concentración de MTX en plasma, como se indica en los **algoritmos I y II** (Anexo I). La opción preferente es el **algoritmo I** (con asesoramiento farmacocinético), ya que la estimación bayesiana es el mejor método de ajuste posológico, quedando el **algoritmo II** (sin asesoramiento farmacocinético), como alternativa cuando no se disponga de metodología bayesiana.

INTERPRETACIÓN DEL ALGORITMO I (con asesoramiento farmacocinético):

Las horas de extracción de las muestras se consideran desde el inicio de la infusión de MTX. Se propone un horario práctico para la administración y extracción de las muestras de MTX, pero el horario se puede adaptar a la logística de cada hospital.

- **Día 0:** Se recomienda iniciar la infusión de MTX a las 18:00 h, pero es imprescindible confirmar previamente que el pH urinario es ≥ 7 en al menos 2 micciones consecutivas.
- **Día 1: Muestra de las 12 horas (06:00 h):**

Permite aplicar a tiempo medidas correctoras, si el resultado indica acumulación del fármaco. Se podría considerar como eliminación normal si la concentración en mitad de la infusión está por debajo del valor indicado para cada dosis. Estos valores se pueden usar como criterios de alerta, pero no implican de momento un incremento del rescate.

[MTX]_{12 h} < 150 μM para una dosis de 8 g/m² en 24 horas

[MTX]_{12 h} < 100 μM para una dosis de 5 g/m² en 24 horas

[MTX]_{12 h} < 75 μM para una dosis de 3 g/m² en 24 horas

[MTX]_{12 h} < 50 μM para una dosis de 1,5 g/m² en 24 horas

[MTX]_{12 h} < 30 μM para una dosis de 1 g/m² en 24 horas

- Si [MTX]_{12 h} es < al criterio de alerta se recomienda continuar con la misma hidratación y pauta de alcalinización.
- Si [MTX]_{12 h} es > al criterio de alerta:
 - ▶ Si el paciente conserva la diuresis y la creatinina sérica es normal, valorar aumentar la hidratación al máximo posible (hasta 4,5 L/m²/día si fuera necesario), revisando siempre la co-medicación por si inadvertidamente existe una interacción.
 - ▶ Si se detecta un recorte de diuresis y/o una importante elevación de la creatinina sérica, valorar la suspensión precoz de la infusión de MTX o reducir la velocidad de administración (mg/h) y finalizar a las 24 horas, para administrar una dosis menor de la programada.
- **Día 1: Muestra de las 23 horas (17:00 h):**

Se puede analizar inmediatamente o esperar a la muestra de las 36 horas. Si se analiza inmediatamente se puede valorar adelantar el rescate, si se observa un valor muy elevado.
- **Día 2: Muestra de las 36 horas (06:00 h)**

Las muestras de las 12, 23 y 36 horas se emplean para predecir la [MTX]_{42 h} mediante metodología bayesiana. Comenzar a las 42 horas (12:00 h) con la dosis de LV que le corresponde al valor esperado usando la siguiente tabla^{22,23}.

Dosificación de LV a las 42 horas

[MTX] _{42 h}	Dosis de LV
≤1 µM	15 mg/m ² /6 h IV (rescate estándar)
1,1-2 µM	30 mg/m ² /6 h IV
2,1-3 µM	45 mg/m ² /6 h IV
3,1-4 µM	60 mg/m ² /6 h IV
4,1-5 µM	75 mg/m ² /6 h IV
5,1-10 µM	100 mg/m ² /6 h IV**
10,1-20 µM*	200 mg/m ² /6 h IV**
20,1-50 µM*	500 mg/m ² /6 h IV**
50,1-100 µM*	500 mg/m ² /3 h IV**
>100 µM*	Imprescindible el uso de glucarpidasa (ver Sec 8.3)

*Según ficha técnica se podría usar glucarpidasa si la [MTX] a las 42 horas es >10 µM.
**Si la dosis de LV es ≥100 mg/m² aumentar el tiempo de infusión 1 hora (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio)

• Día 2: Muestra de las 42 horas (12:00 h):

Analizar inmediatamente (**valor crítico**) para comprobar que el valor real coincide con el estimado y el rescate pautado es correcto.

- Si [MTX]_{42 h} < 0,2 µM: continuar con 15 mg/m²/6 h de LV hasta las 54 horas (para completar un mínimo de 3 dosis) y finalizar el rescate. No es necesario extraer más muestras.
- Si [MTX]_{42 h} = 0,2-1 µM: continuar con 15 mg/m²/6 h de LV y programar nueva muestra cuando se prevea por estimación bayesiana que la concentración podría descender por debajo de 0,2 µM.
- Si [MTX]_{42 h} > 1 µM: confirmar que la pauta de LV iniciada a las 42 horas es la que le corresponde según la tabla anterior o corregir esa pauta. Si hubiera que aumentar la dosis, administrar inmediatamente (antes de las 48 horas) una dosis extra de LV que complete la dosis adecuada y continuar a partir de las 48 horas con la nueva pauta. Programar nueva muestra a las 60 horas.

• Día 3: Muestra de las 60 horas (06:00 h) (o de las 48 horas o 54 horas, si se prevé que a esas horas la [MTX] va a descender <0,2 µM)

- Si [MTX]_{48 h} o [MTX]_{54 h} < 0,2 µM: finalizar el rescate a las 54 horas, para administrar un mínimo de 3 dosis de 15 mg/m²/6 h (oral o IV)
- Si [MTX]_{60 h} < 0,2 µM: finalizar el rescate si se comprueba que durante las 12 horas posteriores a la última dosis de LV la [MTX] desciende a 0,05 µM. Si este valor no se alcanza, continuar con 5-10 mg/m²/12 h hasta nueva muestra.
- Si [MTX]_{60 h} ≥ 0,2 µM: continuar con el rescate según la siguiente tabla.

Dosificación de LV a las ≥ 60 horas

[MTX] ≥ 60 h	Dosis de LV
0,1-0,2 μ M	5-10 mg/m ² /12 h IV/VO
0,21-0,5 μ M	15 mg/m ² /12 h IV/VO
0,51-1 μ M	15 mg/m ² /6 h IV/VO
1,1-2 μ M	30 mg/m ² /6 h IV
2,1-4 μ M	50 mg/m ² /6 h IV
4,1-5 μ M	75 mg/m ² /6 h IV
5,1-10 μ M	100 mg/m ² /6 h IV**
>10 μ M	Individualizado (se recomienda seguir tabla de las 42 horas)

**Si la dosis de LV es 100 mg/m² aumentar el tiempo de infusión 1 hora (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio)

Continuar la extracción de muestras cada 24 horas, a las 84, 108, 132 horas etc..., hasta que la [MTX] < 0,2 μ M. La dosis de LV se ajustará según lo indicado en la tabla de las 60 horas. **Suspender el rescate** cuando se compruebe que, en las 12 horas siguientes a la última dosis de LV la [MTX] ha descendido $\leq 0,05$ μ M (límite de citotoxicidad del MTX). Si este valor no se alcanza continuar con 5-10 mg/m²/12 h de LV hasta nueva muestra.

En los casos en los que la dosis de MTX sea de 500 mg/m², la probabilidad de encontrar [MTX] potencialmente tóxicas es muy baja. Extraer muestras a las 12, 36 y 54 horas.

- **Muestra a las 12 horas:** si [MTX] > 20 μ M: se puede considerar que hay un retraso en la eliminación y se recomienda seguir el algoritmo I.
- **Muestra a las 36 horas:** si [MTX] ≤ 1 μ M, iniciar rescate con 15 mg/m²/6 h a las 42 horas.
- **Muestra 54 horas:** si [MTX] $\leq 0,2$ μ M, suspender rescate, comprobando que en las siguientes 12 horas se alcance el valor de $\leq 0,05$ μ M.

Si [MTX]_{36 h} > 1 μ M y/o [MTX]_{54 h} > 0,2 μ M: seguir el algoritmo I

INTERPRETACIÓN DEL ALGORITMO II (sin asesoramiento farmacocinético):

Las horas de extracción de las muestras se consideran desde el inicio de la infusión de MTX. Se propone un horario práctico para la administración y extracción de las muestras de MTX, pero el horario se puede adaptar a la logística de cada hospital.

- **Día 0:** Se recomienda iniciar la infusión de MTX a las 18:00 h, pero es imprescindible confirmar previamente que el pH urinario es ≥ 7 en al menos 2 micciones consecutivas.

- **Día 1: Muestra de las 12 horas (06:00 h):**

Permite aplicar a tiempo medidas correctoras, si el resultado indica acumulación del fármaco. Se podría considerar como eliminación normal si la concentración en mitad de la infusión está por debajo del valor indicado para cada dosis. Estos valores se pueden usar como criterios de alerta, pero no implican de momento un incremento del rescate.

$[MTX]_{12h} < 150 \mu M$ para una dosis de **8 g/m²** en 24 horas

$[MTX]_{12h} < 100 \mu M$ para una dosis de **5 g/m²** en 24 horas

$[MTX]_{12h} < 75 \mu M$ para una dosis de **3 g/m²** en 24 horas

$[MTX]_{12h} < 50 \mu M$ para una dosis de **1,5 g/m²** en 24 horas

$[MTX]_{12h} < 30 \mu M$ para una dosis de **1 g/m²** en 24 horas

- Si $[MTX]_{12h}$ es $<$ al criterio de alerta se recomienda continuar con la misma hidratación y pauta de alcalinización.
- Si $[MTX]_{12h}$ es $>$ al criterio de alerta:
 - ▶ Si el paciente conserva la diuresis y la creatinina sérica es normal, valorar aumentar la hidratación al máximo posible (hasta 4,5 L/m²/día si fuera necesario), revisando siempre la co-medicación por si inadvertidamente existe una interacción.
 - ▶ Si se detecta un recorte de diuresis y/o una importante elevación de la creatinina sérica, valorar la suspensión precoz de la infusión de MTX o reducir la velocidad de administración (mg/h) y finalizar a las 24 horas, para administrar una dosis menor de la programada.

- **Día 1: Muestra de las 23 horas (17:00 h):**

Si $[MTX]_{23h} > 100 \mu M$, se considera riesgo de toxicidad y se debe valorar la $[MTX]$ a las 36 horas

- **Día 2: Muestra de las 36 horas (06:00 h):**

- Si la $[MTX]_{36h} < 3 \mu M$: se podría considerar que la eliminación de MTX es normal y se puede iniciar el rescate estándar a las 42 horas con 15 mg/m²/6 h de LV.
- Si la $[MTX]_{36h} \geq 3 \mu M$: se podría considerar que hay un retraso en la eliminación del MTX y sería conveniente comenzar a las 42 horas con 30 mg/m²/6 h de LV.

• **Día 2: Muestra de las 42 horas (12:00 h):**

Analizar inmediatamente (**valor crítico**)

- Si $[MTX]_{42h} < 0,2 \mu M$: continuar con $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ de LV hasta las 54 horas (para completar un mínimo de 3 dosis) y finalizar el rescate. No es necesario extraer más muestras.
- Si $[MTX]_{42h} = 0,2-1 \mu M$: continuar con $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ de LV
- Si $[MTX]_{42h} > 1 \mu M$: continuar con la pauta de LV que le corresponde según la tabla de las 42 horas. Si hubiera que aumentar la dosis, administrar inmediatamente (antes de las 48 horas) una dosis extra de LV que complete la dosis adecuada y continuar a partir de las 48 horas con la nueva pauta.

Dosificación de LV a las 42 horas

$[MTX]_{42h}$	Dosis de LV
$\leq 1 \mu M$	$15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}$ (rescate estándar)
$1,1-2 \mu M$	$30 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
$2,1-3 \mu M$	$45 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
$3,1-4 \mu M$	$60 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
$4,1-5 \mu M$	$75 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
$5,1-10 \mu M$	$100 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
$10,1-20 \mu M^*$	$200 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
$20,1-50 \mu M^*$	$500 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
$50,1-100 \mu M^*$	$500 \text{ mg/m}^2/3 \text{ h IV}^{**}$
$> 100 \mu M^*$	Imprescindible el uso de glucarpidasa (ver Sec 8.3)

*Según ficha técnica se podría usar glucarpidasa si la $[MTX]$ a las 42 horas es $> 10 \mu M$.
 **Si la dosis de LV es $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ aumentar el tiempo de infusión 1 hora (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio)

• **Día 3: Muestra de las 60 horas (06:00h)**

- Si $[MTX]_{60h} < 0,2 \mu M$: finalizar el rescate, haciendo un seguimiento del paciente, al menos analítico, entre 5 y 7 días más tarde.
- Si $[MTX]_{60h} \geq 0,2 \mu M$: continuar con el rescate según la siguiente tabla.

Dosificación de LV a las ≥ 60 horas

$[MTX]_{\geq 60h}$	Dosis de LV
$0,2-0,5 \mu M$	$15 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h IV/VO}$
$0,51-1 \mu M$	$15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV/VO}$
$1,1-2 \mu M$	$30 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
$2,1-4 \mu M$	$50 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
$4,1-5 \mu M$	$75 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
$5,1-10 \mu M$	$100 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
$> 10 \mu M$	Individualizado (se recomienda seguir tabla de las 42 horas)

**Si la dosis de LV es 100 mg/m^2 aumentar el tiempo de infusión 1 hora (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio)

Mientras la [MTX] se mantenga $> 0,2 \mu\text{M}$, ajustar la dosis de LV según lo indicado en la tabla de las 60 horas. Continuar la extracción de muestras cada 24 horas, a las 84, 108, 132 horas etc..., hasta que la [MTX] $< 0,1 \mu\text{M}$, ya que en esta situación se considera que hay un retraso en la eliminación del MTX. Cuando la [MTX] descienda entre $0,1-0,2 \mu\text{M}$ se puede reducir la dosis de LV a $5-10 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h}$.

La última dosis de LV correspondería a la administrada tras visualizar una concentración de $0,1 \mu\text{M}$, por entender que es altamente probable que en las 12 horas siguientes se alcance el valor no asociado con citotoxicidad ($0,05 \mu\text{M}$).



El algoritmo II tiene **la desventaja** de que no se puede asignar la pauta de LV que realmente le corresponde hasta conocer el valor real de la $[\text{MTX}]_{42 \text{ h}}$ y cualquier retraso en la administración del rescate adecuado podría poner en riesgo la seguridad del tratamiento con MTX. Otra dificultad añadida es que al carecer de capacidad predictiva bayesiana, no es posible anticipar cuándo se alcanzará la concentración de $0,05 \mu\text{M}$, ni si esto ocurrirá dentro de las 12 horas posteriores a la última dosis de LV. No se recomienda continuar con el muestreo sistemático hasta observar dicho valor, ya que esto podría dar lugar a la administración de más dosis de LV de las estrictamente necesarias..

6.2.2.- Rescate cuando el MTX se infunde en 3-4 horas

El MTX se usa en perfusión de 3-4 horas en el LPSNC, a dosis de 3-3,5 g/m² y en el osteosarcoma, a dosis mucho más elevadas, entre 8-12 g/m², lo que incrementa considerablemente el riesgo de toxicidad y la necesidad de una estricta monitorización de su concentración en sangre.

Rescate estándar:

- **Inicio:** a las 24 horas desde el inicio de la infusión.
- **Dosis estándar:** 15 mg/m²/6 h, vía intravenosa.
- **Duración:** variable en función de la eliminación del MTX en el paciente. El abordaje será distinto según se disponga o no de asesoramiento farmacocinético, como se explicará a continuación.

Horas de extracción de muestras: de manera estándar en el LPSNC a las 4, 8, 19, 24 y 42 o 48 horas desde el inicio de la infusión de MTX y después cada 24 horas hasta suspender el rescate.

En el osteosarcoma es aconsejable realizar la extracción de muestras a las 4, 14 y 28 y 52 horas desde el inicio de la infusión. Aunque los trabajos publicados por Evans y Cols, del Hospital St. Jude^{24,25}, en numerosas ocasiones han seguido el horario de 4, 24, 48 y 72 horas, similar al indicado en el LPSNC, un estudio realizado en población española²⁶, identificó cómo puntos D-óptimos, es decir, de máxima información farmacocinética, las 4, 14, 28 y 52 horas desde el inicio de la infusión.

Significado de los tiempos de muestreo de MTX para la TDM en el LPSNC

Muestras desde inicio infusión	Significado de cada muestra
4 horas	Necesaria para valorar la exposición al MTX (AUC)
8 y 19 horas	Utilizadas junto al valor de las 4 horas, permite estimar la primera dosis de LV de las 24 horas
24 horas	Confirmar si el rescate es adecuado (valor crítico)
42 o 48 horas	Valorar cuando finalizar el rescate

Significado de los tiempos de muestreo de MTX para la TDM en el osteosarcoma

Muestras desde inicio infusión	Significado de cada muestra
4 horas	Necesaria para valorar la exposición al MTX (AUC)
14 horas	Utilizada junto al valor de las 4 horas, permite estimar la primera dosis de LV de las 24 horas y, el riesgo de toxicidad al predecir bien el valor crítico
24 o 28 horas	Confirmar si el rescate es adecuado (valor crítico)
52 horas	Valorar cuando finalizar el rescate

La dosis de LV se modifica en función de la concentración de MTX en plasma como se indica en los **algoritmos III** (LPSNC) y **IV** (osteosarcoma) (Anexo I).

INTERPRETACIÓN DEL ALGORITMO III (LPSNC):

Las horas de extracción de las muestras se consideran desde el inicio de la infusión de MTX. Se propone un horario práctico para la administración y extracción de las muestras de MTX, pero el horario se puede adaptar a la logística de cada hospital.

- **Día 0:** Se recomienda iniciar la infusión de MTX a las 12:00 h, pero es imprescindible confirmar previamente que el pH urinario es ≥ 7 en al menos 2 micciones consecutivas.
- **Día 0: Muestras de las 4 horas (16:00 h o fin de la infusión) y 8 horas (20:00 h):**
Se pueden analizar inmediatamente o esperar a la muestra de las 19 horas.
- **Día 1: Muestra de las 19 horas (07:00 h):**

Con las muestras de las 4, 8 y 19 horas predecir con un algoritmo bayesiano la $[MTX]_{24h}$ (12:00 h). Comenzar a las 24 horas con la dosis de LV que le corresponde al valor esperado usando la siguiente tabla, de modo que:

- Si $[MTX]_{24h}$ predicha $< 10 \mu M$: comenzar con $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ de LV a las 24 horas y esperar a conocer el valor real de la $[MTX]_{24h}$ para corregir el rescate a partir de las 30 horas, si fuera necesario.
- Si $[MTX]_{24h}$ predicha $\geq 10 \mu M$: hay más riesgo de toxicidad y habría que comenzar el rescate con LV a las 24 horas con la dosis que le corresponde a la $[MTX]$ esperada usando la siguiente tabla

Dosificación de LV a las 24 horas

$[MTX]_{24h}$	Dosis de LV
10-20 μM	$100 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
20,1-30 μM	$250 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
30-50 μM	$500 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
50,1-100 μM^*	$500 \text{ mg/m}^2/3 \text{ h IV}^{**}$
$>100 \mu M^*$	Imprescindible el uso de glucarpidasa (ver sec 8.3)

* Según ficha técnica se podría usar glucarpidasa si la $[MTX]$ a las 24 horas es $> 50 \mu M$.

**Si la dosis de LV es $> 100 \text{ mg/m}^2$ aumentar el tiempo de infusión 1 hora (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio)

- **Día 1: Muestra de las 24 horas (12:00 h):**
Analizar inmediatamente (**valor crítico**), para comprobar que el valor real coincide con el estimado y el rescate pautado es correcto
- Si $[MTX]_{24h} < 5 \mu M$: continuar con $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ de LV.
- Si $[MTX]_{24h} = 5-10 \mu M$: aumentar la dosis de LV a $30 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ a partir de las 30 horas.
- Si $[MTX]_{24h} > 10 \mu M$, confirmar que la pauta de LV iniciada a las 24 horas es la que le corresponde según la tabla anterior o corregir esa pauta. Si hubiera que aumentar la dosis, administrar **inmediatamente** (antes de las 30 horas) una dosis extra de LV que complete la dosis adecuada.

- **Día 2: Muestra de las 42 horas (06:00 h) o 48 horas (12:00 h):**
 - Si $[MTX]_{42h} < 0,2 \mu M$: finalizar el rescate si se comprueba que en las 12 horas posteriores a dicha concentración se alcanza el valor de $0,05 \mu M$. Si este valor no se alcanza, continuar con $5-10 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h}$ hasta nueva muestra
 - Si $[MTX]_{42h} \geq 0,2 \mu M$: continuar con el rescate según la siguiente tabla:

Dosificación de LV a las ≥ 42 horas

$[MTX]_{\geq 42h}$	Dosis de LV
0,2-0,5 μM	15 $\text{mg/m}^2/12 \text{ h IV/VO}$ a partir de las 48 horas
0,51-1 μM	15 $\text{mg/m}^2/6 \text{ h IV/VO}$
1,1-2 μM	30 $\text{mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
2,1-4 μM	50 $\text{mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
4,1-5 μM	75 $\text{mg/m}^2/6 \text{ h IV}$
5,1-10 μM	100 $\text{mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
10,1-20 μM^*	200 $\text{mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
20,1-50 μM^*	500 $\text{mg/m}^2/6 \text{ h IV}^{**}$
$> 50 \mu M^*$	Individualizado (se recomienda seguir tabla de las 24 horas)

*Según ficha técnica se podría usar glucarpidasa si la $[MTX]$ a las 42 horas es $> 10 \mu M$.

**Si la dosis de LV es $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ aumentar el tiempo de infusión 1 hora (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio)

Continuar la extracción de muestras cada 24 horas, a las 66, 90, 114 horas etc..., hasta que la $[MTX] < 0,2 \mu M$. La dosis de LV se ajustará según lo indicado en la tabla de las 42 horas. **Suspender el rescate** cuando se compruebe que en las 12 horas siguientes a la última dosis de LV, la $[MTX]$ ha descendido $\leq 0,05 \mu M$ (límite de citotoxicidad del MTX). Si este valor no se alcanza continuar con $5-10 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h}$ de LV hasta nueva muestra.

Estos criterios son igualmente válidos si la extracción se realiza a las 48 horas y se continúa después con la extracción de muestras cada 24 horas, a las 72, 96, 120 horas etc...



En caso de no disponer de asesoramiento farmacocinético, no se puede asignar la pauta de LV que realmente le corresponde hasta conocer el valor real de la $[MTX]_{24h}$. Se debe comenzar a las 24 horas con $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ de LV, y modificar esta pauta, en caso necesario, a partir de las 30 horas. Este retraso en la administración del rescate adecuado podría suponer un riesgo en la seguridad del paciente, más grave cuanto más elevada sea la $[MTX]_{24h}$. Por ello, si la $[MTX]_{24h} > 10 \mu M$, es conveniente administrar pronto, antes de las 30 horas, una dosis extra de LV que complete la dosis que le hubiera correspondido. Cuando no se dispone de asesoramiento farmacocinético el análisis de la muestra de las 24 horas es prioritario. Posteriormente la dosis de LV se debe reajustar siguiendo los algoritmos correspondientes.

La última dosis de LV correspondería a la administrada tras visualizar una concentración $< 0,1 \mu M$, por entender que es altamente probable que en las 12 horas siguientes se alcance el valor no asociado con citotoxicidad ($0,05 \mu M$), pero hay que valorar siempre las características del paciente. No se recomienda

continuar con el muestreo sistemático hasta visualizar el valor de $0,05 \mu\text{M}$ porque podría conllevar la administración de más dosis de LV de las necesarias.

INTERPRETACIÓN DEL ALGORITMO IV (osteosarcoma):

Las horas de extracción de las muestras se consideran desde el inicio de la infusión de MTX. No se propone un horario para el inicio de la infusión, debido a que las horas de extracción de las muestras en osteosarcoma cambian respecto al LPSNC y es más sencillo que cada centro elija el momento de iniciar la infusión para que los tiempos que se corresponden con las horas de extracción de las muestras se ajusten bien a la dinámica de funcionamiento del hospital.

Aunque Aldaz encontró una relación significativa entre la aparición de toxicidad y una concentración de metotrexato $>3,5 \mu\text{M}$ a las 28 horas, así como una semivida de eliminación alfa ($T_{1/2\alpha}$) $>3,5$ horas (datos presentados en una comunicación personal en el 34 Congreso SEFH, León 1989 y corroborados posteriormente²⁶, se ha decidido incluir en el algoritmo IV la concentración de riesgo a las 24 horas, con un valor crítico $>10 \mu\text{M}$ y, así se asemeja al resto de los algoritmos, dada la similitud entre el valor de St. Jude a las 24 horas²⁵ y el descrito por Aldaz a las 28 horas, si se tiene en cuenta que los datos españoles se tomaron considerando las horas con respecto al fin de la infusión de MTX en lugar de hacerlo desde el inicio. Tanto Aldaz como Evans, coincidieron en el criterio de riesgo relativo a la $T_{1/2\alpha}$ para un valor superior a las 3,5 horas.

- **Día 0:** Iniciar la infusión de MTX cuando se confirme que el pH urinario es ≥ 7 en al menos 2 micciones consecutivas.

- **Muestra a las 4 horas (fin de la infusión)**

Se pueden analizar inmediatamente o esperar a la muestra de las 14 horas.

- **Muestra a las 14 horas:**

Permite estimar mediante metodología bayesiana la [MTX] a las 24 horas y opcionalmente el de las 28 horas, para predecir la dosis de LV de inicio y el riesgo de toxicidad, lo que es fundamental para el arranque del rescate con LV a las 24 horas.

- Si $[\text{MTX}]_{24\text{ h}}$ predicha $<10 \mu\text{M}$ (o $[\text{MTX}]_{28\text{ h}}$ predicha $<3,5 \mu\text{M}$) y/o $T_{1/2\alpha} <3,5$ horas: comenzar con $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ de LV a las 24 horas y esperar a conocer el valor real de la [MTX] de las 24 horas para corregir el rescate a partir de las 30 horas, si fuera necesario.
- Si $[\text{MTX}]_{24\text{ h}}$ predicha $\geq 10 \mu\text{M}$ (o $[\text{MTX}]_{28\text{ h}}$ predicha $\geq 3,5 \mu\text{M}$) y/o $T_{1/2\alpha} \geq 3,5$ horas: hay más riesgo de toxicidad y habría que comenzar el rescate con LV a las 24 horas con la dosis que le corresponde a la [MTX] esperada usando la siguiente tabla. Así mismo, se recomienda valorar, en pacientes de alto riesgo, la administración inmediata de una o más dosis de carbón activo de 50 g para reducir la concentración sistémica de MTX.

Dosificación de LV a las 24 horas

[MTX] _{24 h}	Dosis de LV
<10 µM	15 mg/m ² /6 h IV (rescate estándar)
10-15 µM	30 mg/m ² /6 h IV
15,1-20 µM	100 mg/m ² /6 h IV**
20,1-30 µM	250 mg/m ² /6 h IV**
30,1-50 µM	500 mg/m ² /6 h IV**
50,1-100 µM*	500 mg/m ² /3 h IV**
>100 µM*	Imprescindible el uso de glucarpidasa (ver sec. 8.3)

* Según ficha técnica se podría usar glucarpidasa si la [MTX] a las 24 horas es >50 µM.

**Si la dosis de LV es >100 mg/m² aumentar el tiempo de infusión 1 hora (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio)

- **Muestra de las 24 horas (valor crítico)**

Criterio de toxicidad que permite confirmar la predicción realizada con las mediciones anteriores y valorar el riesgo de toxicidad del ciclo y la necesidad de modificar o no el rescate estándar planteado.

- Si [MTX]_{24 h} < 10 µM: continuar con el rescate estándar, 15 mg/m²/6 h de LV
- Si [MTX]_{24 h} = 10-15 µM: aumentar la dosis de LV a 30 mg/m²/6 h a partir de las 30 horas.
- Si [MTX]_{24 h} > 15 µM: confirmar que la pauta de LV iniciada a las 24 horas es la que le corresponde según la tabla anterior o corregir esa pauta. Si hubiera que aumentar la dosis, administrar **inmediatamente** (antes de las 30 horas) una dosis extra de LV que complete la dosis adecuada.

- **Muestra de las 52 horas**

- Si [MTX]_{52 h} < 0,35 µM y/o T_{1/2β} <13,5 horas: Continuar con 10-15 mg/m²/12 h de LV a partir de las 54 horas y, finalizar el rescate cuando se estime que la [MTX] va a descender <0,05 µM en las 12 horas posteriores a la última dosis de LV prevista. En los niños, esto equivale habitualmente a completar la administración de 5-6 dosis de LV. En adultos, a menudo deben añadirse 2 dosis más y, en cualquier caso es altamente dependiente de la existencia de terceros espacios
- Si [MTX]_{52 h} > 0,35 µM y/o T_{1/2β} >13,5 horas: continuar con el rescate según la siguiente tabla:

Dosificación de LV a las ≥ 52 horas

[MTX] _{≥52 h}	Dosis de LV
0,1-0,34 µM	10-15 mg/m ² /12 h IV/VO
0,35-1 µM	15 mg/m ² /6 h IV/VO
1,1-3 µM	30 mg/m ² /6 h IV
3,1-4 µM	50 mg/m ² /6 h IV
4,1-5 µM	75 mg/m ² /6 h IV
5,1-10 µM	100 mg/m ² /6 h IV
10,1-20 µM	200 mg/m ² /6 h IV
>20 µM	Individualizado (se recomienda seguir tabla de las 24 horas)

Si la dosis de LV es >100 mg/m² aumentar el tiempo de infusión 1 hora (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio)

Continuar la extracción cada 24 horas, a las 76, 100, 124 horas etc..., hasta que la [MTX] sea $< 0,1 \mu\text{M}$. La dosis de LV se ajustará según lo indicado en la tabla de las 52 horas. **Suspender el rescate** cuando se compruebe que en las 12 horas siguientes a la última dosis de LV, la [MTX] ha descendido $\leq 0,05 \mu\text{M}$ (límite de citotoxicidad del MTX). Si este valor no se alcanza continuar con $5\text{-}10 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h}$ de LV hasta nueva muestra.



En caso de no disponer de asesoramiento farmacocinético, no se puede asignar la pauta de LV que realmente le corresponde hasta conocer el valor real de la $[\text{MTX}]_{24 \text{ h}}$. Se debe comenzar a las 24 horas con $15 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$ de LV, y modificar la pauta, en caso necesario, a partir de las 30 horas. Este retraso en la administración del rescate adecuado podría suponer un riesgo en la seguridad del paciente, más grave cuanto más elevada sea la $[\text{MTX}]_{24 \text{ h}}$. Por ello, si la $[\text{MTX}]_{24 \text{ h}} > 10 \mu\text{M}$, es conveniente administrar pronto, antes de las 30 horas, una dosis extra de LV que complete la dosis que le hubiera correspondido. Cuando no se dispone de asesoramiento farmacocinético el análisis de la muestra de las 24 horas es prioritario. Posteriormente la dosis de LV se debe reajustar siguiendo los algoritmos correspondientes.

La última dosis de LV correspondería a la administrada tras visualizar una concentración $< 0,1 \mu\text{M}$, por entender que es altamente probable que en las 12 horas siguientes se alcance el valor no asociado con citotoxicidad ($0,05 \mu\text{M}$), pero hay que valorar siempre las características del paciente. No se recomienda continuar con el muestreo sistemático hasta visualizar el valor de $0,05 \mu\text{M}$ porque podría conllevar la administración de más dosis de LV de las necesarias.

6.3. Advertencias

- Debido al alto contenido en calcio del LV, se puede producir hipercalcemia cuando este fármaco se administra a dosis altas (1 g de LV contiene 4 mEq de calcio), que podría ser más grave en los pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA), dado que el calcio se elimina por el riñón. Además, el bicarbonato que se administra para la alcalinización de la orina aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales (síndrome calcio-álcali), lo que podría incrementar el riesgo de hipercalcemia.
- El LV se administra por vía IV directa (bolus), pero si la dosis de LV es >20 mg/kg se recomienda infundir en al menos 1 hora para evitar bradicardia/paro cardíaco inducidos por el calcio. No se debe superar la velocidad de administración de LV de 160 mg/min por el alto contenido en calcio ya mencionado.
- Dosis de LV de hasta 15 mg/m^2 se pueden administrar por vía oral con la misma biodisponibilidad, pero cuando la dosis es $>15 \text{ mg/m}^2$ se recomienda usar la vía IV, ya que existe un proceso de saturación de la absorción oral. En caso de sobredosificación por MTX intratecal NUNCA se debe administrar el LV por vía intratecal porque es extremadamente tóxico y se han dado casos de muerte.
- Si el rescate adecuado se retrasa más de 42 horas, la citotoxicidad del MTX puede ser irreversible y el paciente presentar síntomas de toxicidad con riesgo limitante para la vida²¹.
- Si el rescate se prolonga durante más tiempo del necesario, se puede reducir la eficacia del MTX, debido principalmente a que el almacenamiento intracelular de folatos reducidos podría proteger a las células cancerosas del MTX. Además, se ha observado que las células tumorales cultivadas con un exceso de LV desarrollan mecanismos de resistencia al MTX relacionados con su transporte al interior de la célula²⁷. Por esto, para evitar el fracaso del tratamiento en ese ciclo y en los posteriores, es importante finalizar el rescate en el momento adecuado y administrarlo a dosis equimolares a las del MTX.
- Por LV se entiende folinato cálcico en la forma racémica (D, L-ácido folínico), en la que la forma L es la biológicamente activa. En caso de usar levofolinato cálcico la dosis debe dividirse por 2 y el contenido de calcio sería la mitad. En otros países disponen de folinato sódico, que podría evitar los problemas inherentes al calcio.
- Los 3° espacios fisiológicos (edemas, ascitis, derrame sinovial, derrame pleural...) pueden actuar como reservorios para el MTX por su gran hidrofiliidad, almacenándolo en dichos espacios desde donde se eliminará lentamente, incrementando el riesgo de toxicidad. De hecho, en ocasiones se pueden observar incrementos en las concentraciones plasmáticas de MTX, que se denominan "rebounds" y, que generan una situación potencialmente peligrosa que podrían explicar en algunos casos, analíticas alteradas o síntomas de toxicidad tras el alta del paciente. Ante la sospecha de un tercer espacio, se debería continuar con la extracción de muestras cada 24 horas, con la administración de las dosis de LV correspondientes, hasta que la [MTX] sea $\leq 0,05 \text{ } \mu\text{M}$ y/o hasta que se resuelva el proceso patológico²⁸.

- Los vómitos y diarreas pueden reducir la volemia y afectar a la eliminación del MTX.
- La hipoalbuminemia ($\leq 3,4$ g/dL) puede reducir la eliminación del MTX, siendo un factor independiente de bajo aclaramiento²⁹, no tanto por el incremento en la fracción libre de MTX (unión proteica del 50 %) sino por la salida de líquido desde el espacio sanguíneo al intersticial, generando potencialmente un reservorio hídrico.
- La determinación de MTX se puede realizar con algunos de los inmunoensayos disponibles, pero el límite de cuantificación de la técnica analítica debe permitir medir con fiabilidad valores de hasta $0,05 \mu\text{M}$ (límite de citotoxicidad del MTX). Se puede usar indistintamente suero o plasma porque la concentración del fármaco en ambas matrices es equivalente.
- Aunque es conveniente mantener la hiperhidratación alcalina hasta suspender el rescate, cuando la concentración de MTX sea $< 0,5 \mu\text{M}$ y se prevea que aún tardará varios días en descender, se puede continuar el rescate por vía oral de forma ambulatoria³⁰, con el aporte hídrico adecuado, con el uso de sobres de bicarbonato sódico y evitando la ingestión de bebidas ácidas (coca-cola, zumo de naranja...), pero es imprescindible confirmar que la concentración plasmática de MTX ha descendido por debajo del valor citotóxico antes de suspender definitivamente el rescate. La estimación de la semivida de eliminación puede orientar sobre el día que se puede realizar la extracción de la muestra que confirme la eliminación completa del MTX.

6.4. Herramientas para la TDM. Software

En el anexo I se muestran los algoritmos de decisión del manejo del rescate con LV en función de la concentración de MTX, para lo que se requiere disponer de un modelo farmacocinético poblacional validado³¹.

Los softwares de farmacocinética facilitan la interpretación de las concentraciones plasmáticas de MTX, permitiendo hacer simulaciones para un paciente concreto, sobre cómo podría ser el descenso de la concentración de MTX en el tiempo. Esto puede ayudar a identificar si el paciente presenta una eliminación retardada y riesgo de toxicidad, lo que permite instaurar de forma precoz decisiones para rescatar eficazmente el ciclo. No obstante, su aplicación exige el conocimiento previo de los criterios farmacocinéticos implícitos. Además, el cálculo farmacocinético constituye sólo un aspecto parcial de la interpretación de las concentraciones plasmáticas, que siempre deben interpretarse dentro del contexto clínico del paciente y de los signos de eficacia y/o toxicidad del fármaco.

La mayoría de los softwares de farmacocinética utilizan, entre otros, métodos de estimación no lineal incluyendo la estimación bayesiana, para la evaluación de los parámetros farmacocinéticos individuales y para realizar la simulación del perfil concentración-tiempo. También permiten estimar la exposición resultante a distintos regímenes de dosificación del MTX. Cuando se desea modificar la dosis de MTX tratando de reducir la toxicidad es conveniente realizar una simulación del perfil concentración-tiempo, para garantizar que la dosis inferior no pone en riesgo la eficacia del ciclo. Es importante que los softwares de farmacocinética documenten los métodos de individualización y predicción utilizados y que ofrezcan la posibilidad de añadir nuevos modelos poblacionales por el usuario.

Software farmacocinéticos que se pueden usar en la TDM del MTX:

- **Abbottbase pharmacokinetic system (PKS):** Herramienta desarrollada por los laboratorios Abbott. Destaca por su sencillez, por lo que su uso está muy extendido en los servicios de farmacia españoles. Además, tiene la ventaja de que se pueden incorporar nuevos modelos poblacionales de MTX. Este programa tiene en desarrollo una nueva versión, WinPKS, que mejora considerablemente su manejo y amplía sus prestaciones.
- **MWPharm de Mediware a.s.:** programa basado también en metodología bayesiana en el que se podrían introducir los modelos poblacionales de MTX.

Los siguientes modelos poblacionales se han desarrollado y validado en población española^{32,36} y se pueden implementar en los programas anteriores

- **En pacientes hematológicos:** Aumente D, Buelga DS, Lukas JC, et al. *Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia*. Clin Pharmacokinet 2006; 45(12):1227-38
- **En Osteosarcoma:** Aquerreta I, Aldaz A, Martinez V, et al. *Predicción del retraso en la eliminación de metotrexato mediante métodos bayesianos*. Farm Hosp 2002; 26:90-95
- **MTXPK.org:** es una herramienta desarrollada por el Cincinnati Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, OH) en colaboración con Medimatics, una empresa ubicada en Maastricht, Países Bajos. Utiliza un modelo farmacocinético poblacional de MTX para mostrar la curva de concentración vs tiempo para un paciente individual, superpuesta a la curva predicha por la población para esa dosis. Este software no permite añadir nuevos modelos poblacionales y tampoco ofrece información de los parámetros farmacocinéticos individuales estimados en cada paciente ni de los errores de estimación. Otros inconvenientes, es que se requiere introducir la dosis de MTX transformada en g/m² y el tiempo de infusión dividido como máximo en 2 velocidades de infusión, por lo que no se puede añadir nueva información al programa en aquellos casos en los que se modifique la velocidad de infusión varias veces o se detenga temporalmente la misma.

7. Métodos analíticos

La mayoría de los inmunoensayos incorporan un protocolo de dilución de las muestras, manual o automático, porque es necesario cuantificar con precisión un amplio rango de concentración, desde 0,05 μM hasta 1.500 μM . Todos tienen interferencia analítica con la glucarpidasa y con el DAMPA (2,4- diamino-N10-metilpteroico), metabolito que se genera tras la hidrólisis del MTX por la glucarpidasa, por lo que la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es el método de elección cuando el paciente recibe glucarpidasa, aunque realmente tiene poca utilidad práctica, como se explicará posteriormente.

TABLA 5. MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA DETERMINACIÓN DE MTX

Método	Rango	Límite de detección	Observaciones
CMIA (Abbott)	0,02-1,5 μM	0,009 μM	Dilución 1:20; 1:400; 1:8000 automático
EMIT (Syva, siemens)	0,3-2 μM	0,3 μM	Límite de detección superior al valor de la [MTX] utilizada para finalizar rescate
EIA (ARK diagnostics)	0,04-1,20 μM	0,02 μM	Dilución 1:10; 1:100 y 1:1000 manual, aunque en algunos analizadores se puede automatizar
HPLC	0,05-5 μM	0,05 μM	De elección con glucarpidasa

CMIA= inmunoensayo de quimioluminiscencia; EMIT= inmunoensayo enzimático múltiple; EIA= enzimoimmunoensayo homogéneo; HPLC= cromatografía líquida de alta resolución

8. Manejo de la intoxicación severa por MTX intravenoso

8.1. Rescate con folinato cálcico

Esta medida resulta indispensable para antagonizar la toxicidad hematológica, gastrointestinal y neurológica del MTX. En caso de intoxicación severa, la concentración plasmática de LV debe superar la concentración plasmática de MTX y para ello se requieren dosis muy elevadas de LV, de hasta 500 mg/m²/3 h. En dichas situaciones, la dosis estándar de LV prevista en los protocolos quimioterápicos resulta insuficiente para neutralizar el efecto negativo del MTX en las células sanas. Es importante incrementar el rescate tan pronto como se tenga conocimiento de concentraciones elevadas de MTX y hacerlo a la dosis que le corresponde a esa concentración plasmática, pero el rescate adecuado no se debería retrasar más de 42 horas desde el inicio de la infusión de MTX²¹. Posteriormente, la dosis de LV se debe ir ajustando en función del descenso de la concentración plasmática de MTX hasta que descienda por debajo de 0,1 μM y/o 0,05 μM .

La interpretación de la concentración plasmática de MTX se debe realizar teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la hora de inicio de la infusión del MTX hasta la hora de extracción de la muestra. Además, hay que tener en cuenta que el mismo tiempo de extracción desde el inicio de la infusión se interpreta de manera diferente si la perfusión de MTX es de 24 horas o de 4 horas. En los algoritmos del anexo I, se muestran las tablas de dosificación de LV para distintas horas de extracción de las muestras.

Se recomienda infundir las dosis elevadas de LV ≥ 20 mg/kg o ≥ 100 mg/m², en al menos una hora, debido a su elevado contenido en calcio (350 mg de LV contienen 1,4 mEq de calcio). La velocidad de infusión debería ser inferior a 160 mg/min, ya que no se puede administrar calcio a más velocidad de 0,7-1,5 mEq/min (síndrome alkali-calcio).

No se conoce cuál es la dosis máxima de LV que se puede administrar al paciente con seguridad, pero la mayoría de las guías, muchas de ellas basadas en el clásico diagrama de Bleyer²⁰, solo llegan a indicar una dosis de LV de 1.000 mg/m²/6 h para rescatar una [MTX] a las 42 horas de 100 μ M. Esta dosis se podría repartir como 500 mg/m²/3 h, por el riesgo de precipitación del LV a concentraciones elevadas y por su contenido en calcio³³. Por tanto, si la [MTX] a las 42 horas es >100 μ M, no hay certeza de si esta dosis máxima puede ser suficiente para rescatar las células sanas ó es mejor aumentar más la dosis de LV con riesgo de administrar un exceso de calcio. En estos casos se podría considerar imprescindible el uso de glucarpidasa (sec 8.3), con objeto de favorecer la penetración del LV dentro de la célula. Se debe recordar que el objetivo de rescate con LV no es reducir la concentración de MTX en plasma sino reinstaurar el ciclo de folatos reducidos en las células sanas.

8.2. Incrementar la eliminación del MTX

El LV no afecta al aclaramiento del MTX, solo antagoniza su acción, por lo que simultáneamente se deben implantar medidas para incrementar la eliminación del MTX del plasma.

- **Forzar la diuresis** (70-90 % del MTX se elimina por excreción renal): aumentar la hidratación (hasta 4,5 L/m²/día) y mantener el pH urinario ≥ 7 .
- **Interrumpir el ciclo enterohepático** con carbón activo o resinoolestiramina (8-20 % se elimina por secreción biliar activa), medida menos efectiva especialmente con la resinoolestiramina.
 - Carbón activo: dosis inicial de 50 g y continuar con 25 g/4-6 h por vía oral o sonda nasogástrica (SNG). En niños, 1g/kg hasta una dosis máxima de 50 g. Conviene asociar también un catártico (sorbitol o sulfato sódico) hasta que aparezca carbón activado en las heces. La dosis de sorbitol suele ser de 50 g en dosis única diaria (1-2 mL/kg de una solución de sorbitol al 70 %) y, en niños (mayores de 1 año) 4,3 mL/kg de una solución de sorbitol al 35 %. La dosis de sulfato sódico es de 30 g en dosis única diaria y, en niños 0,5 g/kg hasta un máximo de 30 g. También, es ampliamente utilizado el citrato/laurilsulfoacetato en forma de microcánulas rectales. La administración del laxante debe iniciarse a las 3 horas tras la administración de la primera dosis de carbón activo. Los pacientes deben estar conscientes

y no presentar riesgo de bronco-aspiración. En caso de disminución del nivel de conciencia sólo se puede administrar si el paciente está intubado y presenta un peristaltismo intestinal conservado. Una de las ventajas de la monitorización farmacocinética es que permite predecir con antelación la necesidad de utilizar carbón activo en una fase temprana en la que su eficacia es notablemente superior.

- **Colestiramina:** 4 g/6 h con leche o zumos de fruta muy fríos, en caso de intolerancia comenzar con 2 g/8 h o administrar por SNG. En niños: 240 mg/kg/día, dividiendo la dosis en 3-4 veces al día. Su eficacia es inferior a la del carbón activo.
- **Hemodiálisis intermitente o técnicas de reemplazo renal continuo (TRC)** (eliminación muy variable dependiendo de la técnica, entre un 42-95 % según los estudios. Valorar beneficio-riesgo en cada caso porque son técnicas invasivas que solo eliminan los fármacos del compartimento intravascular y el MTX se distribuye rápidamente en las células. Además, también pueden eliminar el LV (fármaco imprescindible). Parece que no son capaces de reducir la gravedad de la toxicidad por MTX³⁴.

8.3. Inactivar el MTX: Uso de la glucarpidasa (Voraxaze®)

La glucarpidasa hidroliza rápidamente la molécula de MTX en 2 metabolitos, DAMPA y ácido glutámico, que se eliminan por el hígado, supone por tanto una vía de eliminación alternativa a la eliminación renal del MTX³. Disminuye rápidamente la concentración extracelular de MTX, más del 95 % en 15 min, pero hay que tener en cuenta que posteriormente se produce la salida lenta del MTX intracelular almacenado en forma de poliglutamatos hacia el plasma y, la concentración plasmática de MTX puede volver a aumentar, aunque a una concentración sustancialmente más baja. Por esta razón, siempre se debe seguir administrando LV tras el uso de la glucarpidasa.

- **Dosis:** 50 UI/kg, aunque dosis inferiores parece que pueden ser efectivas³⁵. En pacientes obesos o con sobrepeso no se ha observado beneficio con la administración de más de 2 viales de glucarpidasa.
- **Indicaciones:** basada en el documento de consenso de 2018⁴, la ficha técnica recomienda su uso cuando la [MTX] sea >30 µM a las 36 horas desde el inicio de una infusión de MTX de 24 horas y la [MTX] sea >50 µM a las 24 horas desde el inicio una infusión de MTX de 4 horas. No obstante, se debe valorar individualmente el beneficio/riesgo de este tratamiento teniendo en cuenta que, la glucarpidasa hidroliza también el LV y, que durante las 48 horas siguientes a la administración de glucarpidasa no se puede conocer la dosis de LV adecuada (ajustar la dosis de LV basándose en la concentración real de MTX en plasma medida por HPLC, sin tener en cuenta la concentración de MTX intracelular, puede resultar muy peligroso).

Es posible que una [MTX] >100 µM a las 42 horas desde el inicio de una infusión de MTX de 24 horas, no se pueda rescatar únicamente con LV³³, lo que convierte esta situación en el punto más crítico. Como la citotoxicidad del MTX puede ser irreversible si el rescate adecuado se retrasa más allá de 42 horas, por seguridad, se podría con-

siderar **imprescindible el uso de glucarpidasa si a las 36 horas la [MTX] >100 µM**, de este modo se sitúa una alerta a tiempo de poder actuar antes de las 42 horas. De forma análoga, se debería considerar **imprescindible el uso de glucarpidasa cuando se visualice una [MTX] >100 µM a las 24 horas** desde el inicio de una infusión de MTX de 4 horas. En estos casos críticos la administración de glucarpidasa no se debería retrasar más allá de las 44-48 horas desde el inicio de la infusión de MTX. El momento óptimo debería ser 2 horas después de haber incrementado la dosis de LV al máximo recomendado. Idealmente a las 44 horas en protocolos con infusión de 24 horas y a las 26 horas en aquellos con infusión de 4 horas.

La insuficiencia renal por sí sola, sin tener en cuenta la concentración de MTX en plasma, no justifica su uso, porque la glucarpidasa no acelera la desaparición completa del MTX del organismo³⁶. Al eliminar únicamente el MTX del plasma pero no el intracelular, hay que esperar a que el MTX retenido dentro de la célula vaya saliendo a la circulación sistémica para su excreción renal.

- **Advertencias al uso de glucarpidasa:**

- Después de la administración de glucarpidasa, los inmunoensayos no son válidos para determinar la concentración de MTX en plasma porque sobreestiman el valor real de esta concentración, al presentar todos ellos interferencia analítica con el DAMPA. Pero a partir de las 48 horas aproximadamente, cuando el DAMPA ya se ha eliminado, esta interferencia es insignificante y vuelven a ser útiles para decidir cómo reducir la dosis de LV y cuando suspender el rescate⁴. A pesar de ello, no se considera necesario disponer de HPLC para la lectura de las concentraciones de MTX en plasma durante el periodo posterior al uso de la glucarpidasa. No obstante, se debe tener en cuenta la descripción de 3 casos clínicos, donde las discrepancias entre inmunoensayo y cromatografía se mantuvieron después de las 100 horas de la administración de glucarpidasa³⁷, lo que podría suponer un retraso en el tiempo óptimo de suspender el rescate.
- La ficha técnica aconseja que durante las primeras 48 horas tras la glucarpidasa, en las que se desconoce la concentración real de MTX en plasma, se mantenga la misma dosis de LV basada en la concentración de MTX previa a la glucarpidasa. Pero esta práctica puede suponer administrar un rescate excesivo. Según el consenso AllTogheter (septiembre 2023) una opción más razonable y aconsejable podría ser usar un inmunoensayo para adaptar la dosis de LV al descenso de la concentración de MTX, aún sabiendo que está sobreestimada, porque siempre será menor que mantener la misma dosis de LV que se estaba administrando al paciente justo antes de la glucarpidasa.
- Como la glucarpidasa también hidroliza el LV, se debe dejar un margen de 2-4 horas entre la administración de LV y glucarpidasa, para evitar la destrucción de LV y que éste actúe a nivel intracelular, donde no entra la glucarpidasa⁴.

9. Manejo de la intoxicación severa por MTX intratecal

La mayoría de los casos están causados por un error accidental en la dosis IT prescrita. Se deben iniciar las mismas medidas que en el caso de una intoxicación con MTX intravenoso:

9.1. Rescate con LV

Administrar la dosis necesaria para antagonizar la concentración de MTX existente. Nunca administrar LV IT (puede causar la muerte). La pauta de LV más descrita es 100 mg/m²/3 h durante las primeras 24 horas, después cada 6 horas y seguir en pauta descendente. Pero la dosis de LV dependerá de la dosis de MTX IT y de la concentración de MTX en plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR)³⁸.

9.2. Diuresis forzada alcalina

9.3. Retirar lo antes posible el MTX del LCR

Estas medidas dependen de la dosis de MTX IT administrada:

- Dosis de MTX IT < 100 mg: no intervención (incluso niños < 2 años)
- Dosis de MTX IT = 100-500 mg:
 - Intercambio de LCR (se puede retirar un elevado porcentaje de MTX antes de que se disperse al espacio subaracnoideo): retirar alícuotas de LCR por punción lumbar y sustitución por suero fisiológico.
 - Perfusión ventrículo-lumbar (es el mecanismo más eficiente y rápido de retirar MTX del espacio subaracnoideo): administrar en perfusión continua con bomba al menos 200 mL de suero fisiológico a través de un catéter ventricular y retirar manualmente igual volumen de LCR a través de un catéter lumbar.
 - Dexametaxona IV: 0,2 mg/kg/día ó 4 mg/m²/6 h, ayuda a minimizar la aracnoiditis química aguda inducida por MTX y reducir la presión intracraneal después de la colocación del catéter intraventricular.
 - Glucarpidasa IT: 2.000 UI IT^{39,40}.
- Dosis de MTX IT > 500 mg: no responden al tratamiento. Tanto el drenaje como el intercambio lumbar pueden que no retiren suficiente MTX para evitar las secuelas neurológicas y la muerte. Aun así, se deben intentar las medidas anteriormente descritas.

10. Preguntas más frecuentes que plantea la TDM del MTX

Pregunta 1. ¿Cómo se debería dosificar el MTX en pacientes con obesidad?

Actualmente el MTX se dosifica en función de la superficie corporal (SC), calculada con el peso real del paciente y la talla, pero en pacientes con obesidad este cálculo puede resultar en una dosis de MTX excesiva. De modo que, de acuerdo a la clasificación de obesidad de la OMS, en pacientes con una IMC ≥ 30 kg/m² parece más razonable estimar una SC utilizando en su cálculo la talla real y el peso ajustado (PA), lo que puede ser aún más necesario en pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²).

Esta recomendación contrasta con la que ofrece el consenso Europeo del 2024¹⁹, el cuál recomienda usar el peso ideal (PI) para la dosificación de MTX en pacientes con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²). El PI no se puede considerar un descriptor óptimo, porque dosifica por igual a todos los pacientes con la misma talla independientemente de su peso, lo que puede incrementar el riesgo de fracaso terapéutico al estimar una dosis menor a la requerida. Al igual que con otros citostáticos⁴¹, consideramos que el peso ajustado puede ser un descriptor mejor, al aplicar un factor de corrección que representa el porcentaje de exceso de peso, aunque hay tener en cuenta también otros factores, como la duración de la obesidad y la co-morbilidad asociada. Tampoco se recomienda limitar la dosificación a una SC de 2 m².

La fórmula para calcular el peso ajustado es la siguiente:

$$\text{Peso ajustado (PA)} = 0,4 (\text{Peso total} - \text{Peso ideal}) + \text{Peso ideal}$$

Hay muy poca información sobre la farmacocinética del MTX en pacientes obesos y la mayoría de los datos disponibles se limitan a informes de casos⁴². La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda dosificar los fármacos antineoplásicos en el paciente obeso en base al peso real, sobre todo cuando el objetivo es la curación y, monitorizar estrechamente la toxicidad⁴³. Pero, un estudio⁴⁴ realizado en niños y adolescentes con LAL confirma que el mayor tamaño (SC) y la grasa corporal (mayor obesidad) son factores de riesgo de eliminación retardada del MTX a las 48 horas. Por esto, usar el peso ajustado para la dosificación de MTX en este tipo de pacientes podría ser mejor opción.

La farmacocinética del MTX varía de un paciente a otro, e incluso dentro de un mismo paciente, a pesar de la dosificación ajustada a la SC. La función renal puede ser más importante para la disposición de MTX que el peso corporal en los pacientes obesos, y la aplicación de la TDM de MTX para el ajuste de la dosis debería ser fundamental en este tipo de pacientes.

Pregunta 2. Cómo hay que proceder, si por cualquier circunstancia, se interrumpe la infusión de MTX, por ejemplo, por rotura de la bolsa o extravasación del fármaco o cualquier causa clínica, que obligue a una interrupción temporal de la perfusión del fármaco:

Realmente no hay un criterio único y dependerá del tiempo en que la infusión de MTX esté detenida. En infusiones de 24 horas, si la interrupción es de menos de 6-8 horas, se puede incrementar la velocidad de infusión para intentar finalizar en 24 o 26 horas contando desde el inicio de la primera infusión y así no prolongar en exceso el tiempo de exposición al MTX. Pero, si la perfusión de MTX se detiene durante más de 8 horas, habría que incrementar mucho la velocidad de infusión para finalizar a tiempo, por lo que parece más razonable incrementar la velocidad de infusión lo necesario para una duración máxima de 36 horas contando desde el inicio de la primera infusión, aun cuando el paciente no llegue a recibir la dosis total prescrita.

Si se dispone de asesoramiento farmacocinético se puede simular la concentración media con cada velocidad de infusión y valorar mejor las posibles opciones, teniendo en cuenta que prolongar el tiempo de infusión incrementa el riesgo de toxicidad, pero también mejora la probabilidad de eficacia. Al valorar las posibles opciones también hay que tener en cuenta las circunstancias de cada paciente (situación clínica, dosis administrada, toxicidad del protocolo, toxicidad en los ciclos previos, etc.).

En el caso de infusiones de MTX de 3-4 horas, la situación es algo más compleja ya que el porcentaje de detención de la administración puede ser una parte sustancial del tiempo teórico de administración. Por ello, se debe valorar de forma individual cada caso, pudiendo acelerar la velocidad de infusión en periodos de detención inferiores a 30 minutos hasta plantear incluso la repetición de la administración si la detención ha sido precoz y prolongada.

En todas estas situaciones es mejor interpretar los niveles desde el inicio de la infusión, porque refleja mejor el tiempo de exposición al MTX.

Pregunta 3. Cuando un paciente presenta una insuficiencia renal por MTX en un ciclo, pero en el siguiente la función renal ya se ha normalizado, ante lo sucedido con la primera dosis ¿se debe reducir la dosis de MTX o administrar la dosis completa?

Si la función renal ya se ha normalizado se podría administrar la dosis completa, pero depende mucho de la situación clínica de cada paciente, hay que valorar cuidadosamente el beneficio/riesgo de ese tratamiento. Si se trata de un paciente de alto riesgo, se debería priorizar obtener una exposición terapéutica de MTX, aunque se requiera un rescate mayor.

Además, se debe tener en cuenta que la variabilidad farmacocinética intraindividual del MTX depende mucho del cumplimiento adecuado de las medidas de soporte, por lo que es posible que un paciente presente una insuficiencia renal aguda en un ciclo y que esta situación no se repita en los ciclos posteriores. Por esto, es muy importante identificar la causa que provocó la insuficiencia renal en ese ciclo, valorar si las medidas de soporte (hidratación y pH urinario) fueron las adecuadas o bien presentó alguna situación clínica (vó-

mitos en exceso, la presencia de un 3° espacio patológico etc.) que puedan justificar el daño renal en ese ciclo, circunstancias que podrían variar en el ciclo siguiente.

También es importante evaluar la tolerancia de cada paciente al tratamiento. Cuando un paciente presente toxicidad excesiva en un ciclo a pesar de un rescate adecuado y se pueda identificar claramente al MTX como causa de esa toxicidad, habría que valorar la reducción de la dosis de MTX en los ciclos siguientes.

Si se dispone de asesoramiento farmacocinético se podría ajustar la siguiente dosis de MTX en función del aclaramiento (CL) presentado en el ciclo previo, siempre que la función renal se mantenga igual. Esto resulta aún más necesario en los pacientes con insuficiencia renal crónica o en aquellos pacientes que no han recuperado la función renal, pero que no deben retrasar durante más tiempo el siguiente ciclo de MTX.

Pregunta 4. Si el siguiente ciclo de MTX está programado cuando aún no ha finalizado el rescate del ciclo previo ¿cuánto tiempo hay que esperar?

No se sabe con seguridad el margen de tiempo óptimo entre la finalización del rescate de un ciclo y la administración de la dosis de MTX del ciclo siguiente, pero NUNCA deberían coincidir porque el LV contrarresta el efecto del MTX, por lo que al menos habría que esperar un día desde la última dosis de LV que recibe el paciente y el comienzo de la infusión de MTX del ciclo siguiente. Se deben evitar, en la medida de lo posible, retrasos en la programación de los ciclos de MTX, por esto es muy importante no excederse en la duración del rescate. No es necesario visualizar un dato analítico exacto de $0,05 \mu\text{M}$ para suspender el rescate, el rescate se debe suspender cuando se prevea que en las 12 horas siguientes a la última dosis de LV la [MTX] habrá descendido $< 0,05 \mu\text{M}$. Además, también hay que tener en cuenta el límite de detección y de cuantificación de la técnica analítica usada para la determinación de MTX (tabla 5) y conocer la variabilidad analítica de cada concentración para poder interpretar correctamente ese resultado.

Pregunta 5. ¿Cuál es el número MINIMO de dosis de LV que debe de recibir un paciente en caso de que aclare muy rápido?

Se recomienda administrar un mínimo 3 dosis de LV, aunque la concentración haya descendido $< 0,2 \mu\text{M}$ a las 24 horas y/o a las 42 horas. Hay autores que indican que incluso 2 dosis pueden ser suficientes, pero probablemente sólo consideran el MTX plasmático/sérico y no el intracelular. Una característica a considerar es si existen o no terceros espacios que haría necesaria la administración de más dosis.

Pregunta 6. ¿Es útil disponer de un método de cromatografía de alta eficacia (HPLC) para medir la concentración de MTX después de la glucarpidasa?

El HPLC es la única técnica analítica fiable para medir la concentración de MTX en plasma durante las 48 horas siguientes al uso de la glucarpidasa, pero realmente NO tiene ninguna utilidad práctica. Ajustar la dosis de LV en función de la concentración de MTX en plasma medida por HPLC conllevaría a una reducción considerable del rescate, porque la concentración de MTX en plasma desciende un 95-97 % en 15 min, pero se ha roto el equilibrio célula-plasma y dentro de la célula queda gran cantidad de MTX activo que sigue

requiriendo que sea neutralizado con LV. Por esto, ajustar la dosis de LV basándose en la concentración real de MTX en plasma medida por HPLC, sin tener en cuenta la concentración de MTX intracelular, puede resultar muy peligroso.

Pregunta 7. Entonces, ¿Cómo puedo saber que dosis de LV tengo que administrar al paciente durante las 48 horas siguientes al uso de la glucarpidasa?

Durante las primeras 48 horas tras el uso de la glucarpidasa, realmente no hay certeza de la dosis de LV adecuada y, es complicado deducir esta dosis a través de la medición de la concentración de MTX en plasma, ya sea por HPLC o por inmunoensayo. De modo, que durante las primeras 48 horas se puede decir que “se va a ciegas”. Pero la dosis de LV adecuada probablemente sea menor que si se mantiene la misma pauta de dosificación de antes de la glucarpidasa durante esas primeras 48 horas, como se recomienda en la ficha técnica. Como ya se ha explicado, una opción que parece más razonable es usar un inmunoensayo para adaptar la dosis de LV al descenso de la concentración de MTX. A partir de las 48 horas aproximadamente, cuando el DAMPA ya se ha eliminado, los inmunoensayos pueden volver a ser fiables para decidir la dosis de LV más adecuada y el momento de finalizar el rescate

Pregunta 8. Después de la glucarpidasa, si la concentración de MTX sigue elevada, ¿se debe administrar una segunda dosis?

No hay evidencia de la necesidad de una segunda dosis de glucarpidasa. Se debe tener en cuenta que la concentración de MTX medida por inmunoensayos puede estar sobrestimada. Además, una segunda dosis probablemente no consiga acelerar la eliminación completa del MTX del organismo. El MTX retenido dentro de la célula en forma de poliglutamatos, debe perder las moléculas de ácido glutámico para poder salir al plasma. Este proceso requiere la hidrólisis en los lisosomas, mediada por la enzima folil-poliglutamato hidrolasa (FPGH). La eliminación del MTX del plasma por acción de la glucarpidasa no influye en esta etapa intracelular.

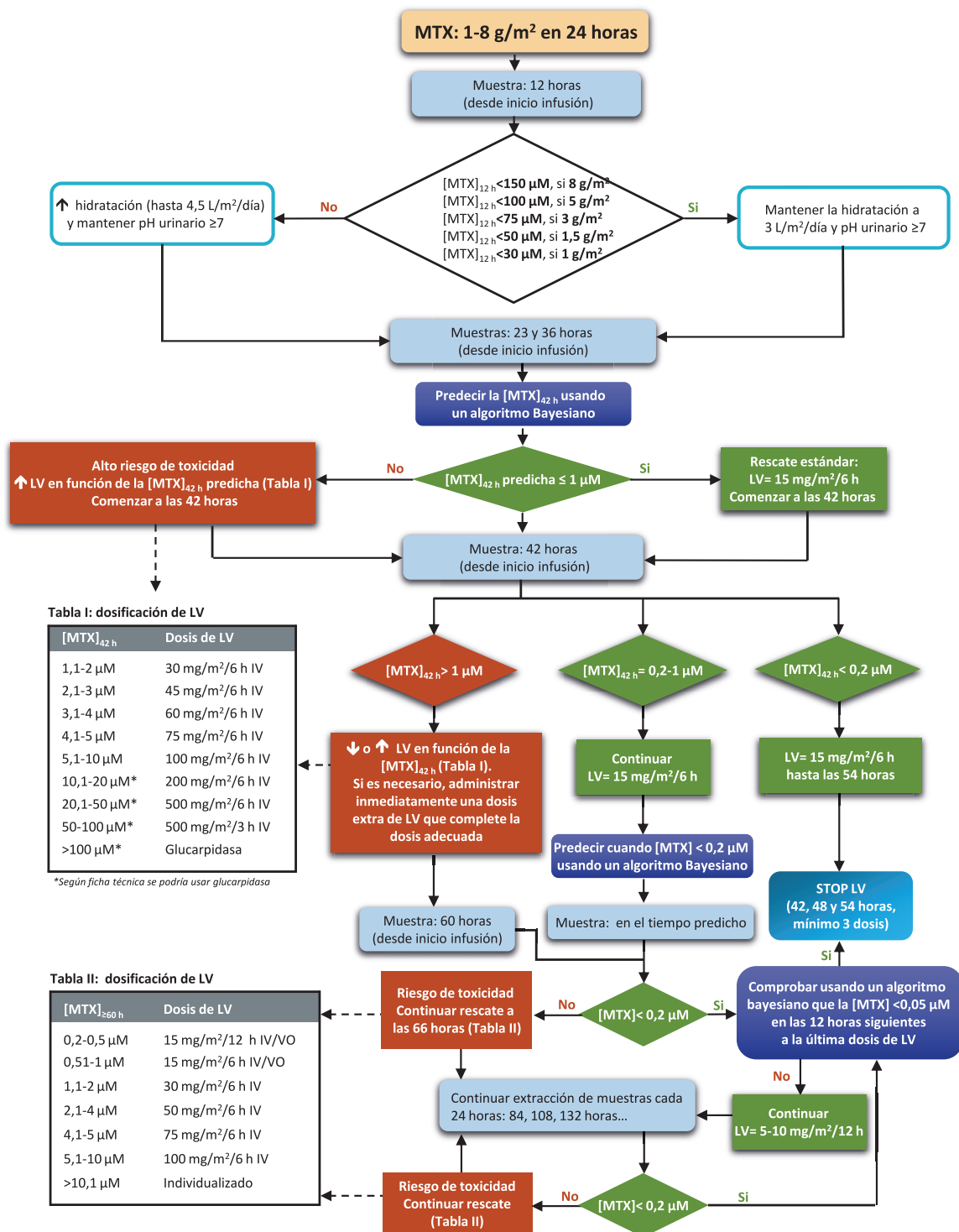
Pregunta 9. Si un paciente presenta insuficiencia renal severa pero no tiene niveles críticos de MTX, ¿se debe modificar la dosis de LV y/o administrar glucarpidasa?

Si hay fallo renal pero la concentración de MTX en plasma no es elevada, no tiene sentido usar la glucarpidasa porque no hay necesidad de bajar drásticamente esta concentración que no es crítica. Por ello, el fallo renal, por sí solo, no justifica el uso de glucarpidasa ya que como se ha explicado en la pregunta anterior, ésta no acelera la desaparición completa del MTX del organismo al no entrar en la célula y, realmente los días en completar la excreción del MTX tras la glucarpidasa son prácticamente los mismos que cuando no se usa este fármaco.

11. ANEXOS.

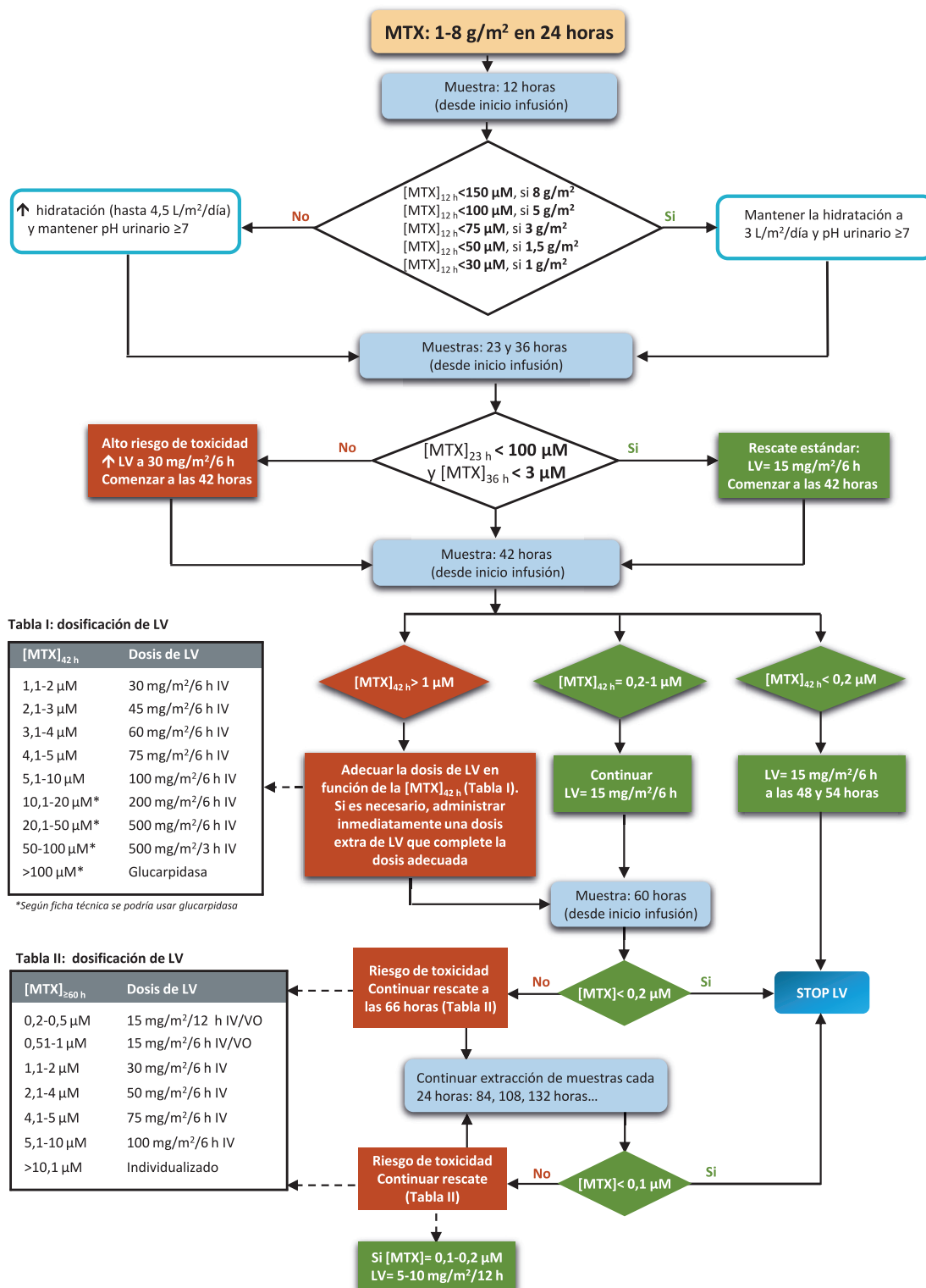
Algoritmos para la TDM del MTX

Algoritmo I (TDM Metotrexato)

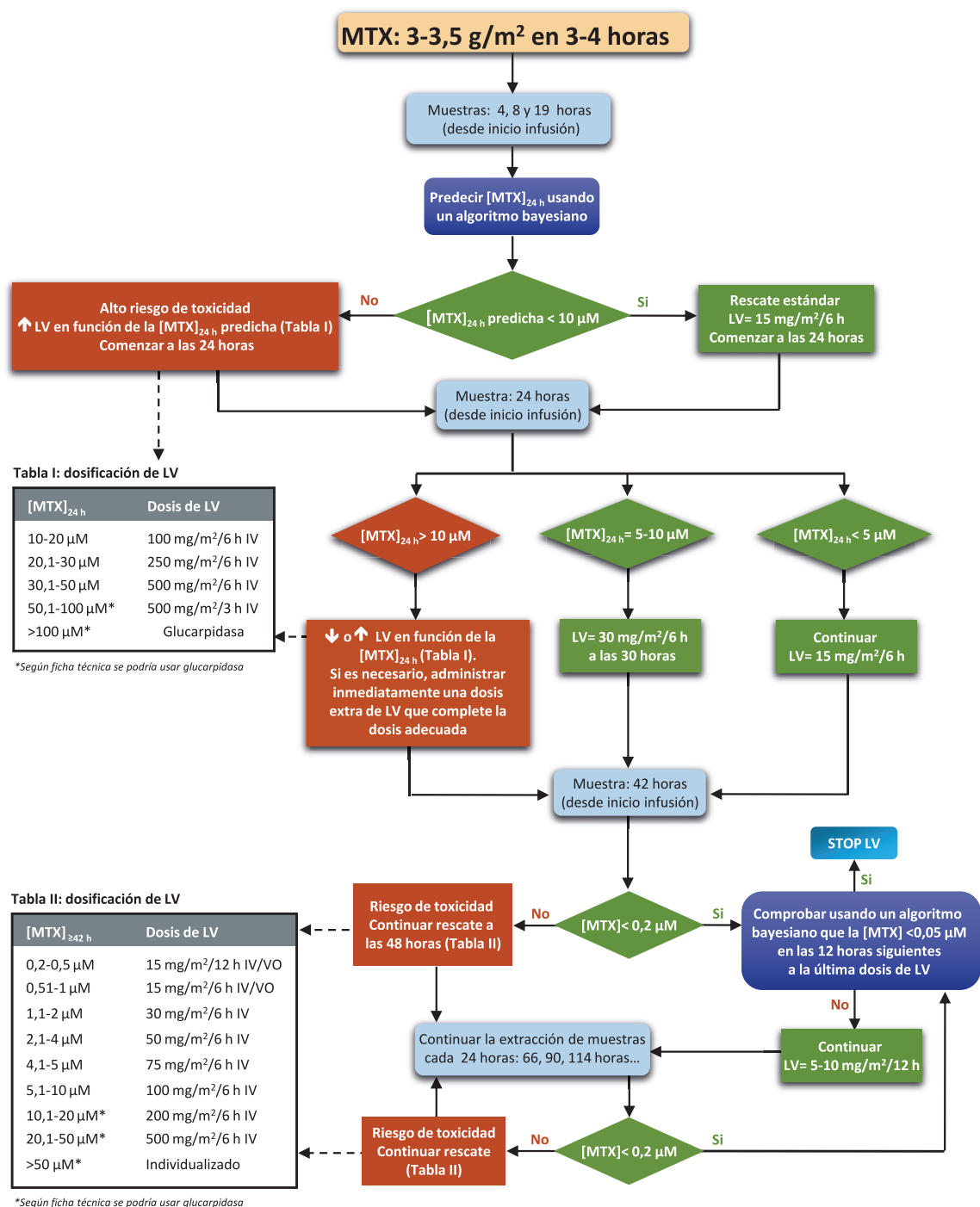


Algoritmo II

Sin asesoramiento farmacocinético

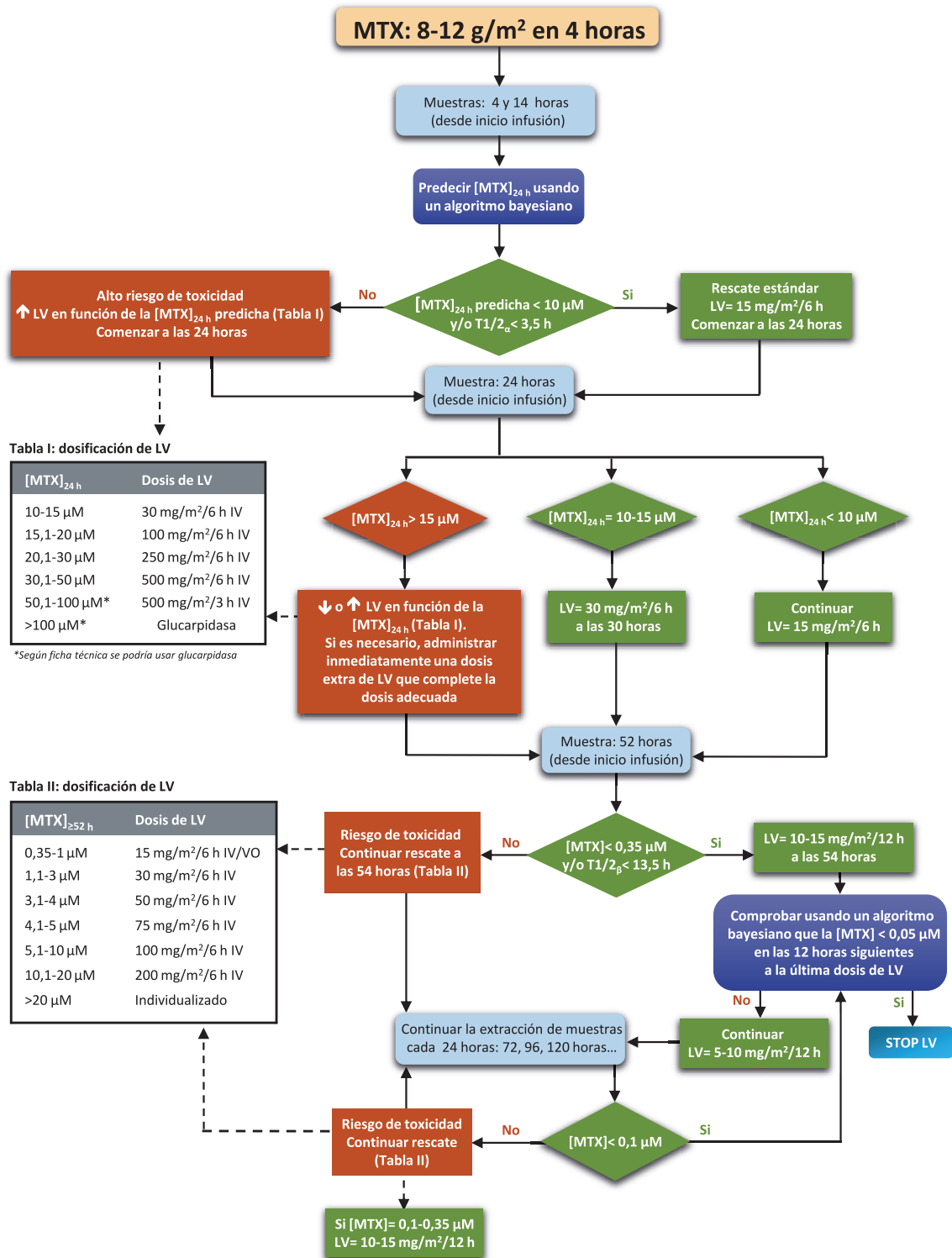


Algoritmo III (TDM MTX)



MD Aumente (daumente13@gmail.com)
A Aldaz (aaldaz@unav.es)

Algoritmo IV (TDM MTX)



MD Aumente (daumente13@gmail.com)
A Aldaz (aaldez@unav.es)

12. Bibliografía

1. Jiang R, Mei S, Zhao Z. Leucovorin (folinic acid) rescue for high-dose methotrexate: A review. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(9):1452–60.
2. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep.* 2020;47(6):4699–708.
3. Howard SC, McCormick J, Pui C, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471–82.
4. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist.* 2018;23(1):52–61.
5. Santucci R, Levêque D, Herbrecht R. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):762–4.
6. Bauters T, Lammens T, Belin P, Benoit Y, Robays H, De Moerloose B. Delayed elimination of methotrexate by cola beverages in a pediatric acute lymphoblastic leukemia population. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(5):1094–6.
7. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: Extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(3):203–5.
8. Kwon OC, Lee JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, Hong S. Safety of the concomitant use of methotrexate and a prophylactic dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3215–20.
9. Skoloda D, Newman M, Norman H, Ziggas JE, Ambinder RF. Impact of Prophylactic Trimethoprim-Sulfamethoxazole on Clearance of High-Dose Methotrexate in Adult Patients. *JCO Oncol Pract.* 2024;20(5):673–7.
10. Wang SF, Huang KW, Chou YC, Lee HC, Wu PK, Chen WM, et al. Effect of co-mediations and potential risk factors of high-dose methotrexate-mediated acute hepatotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Med.* 2023;12(11):12354–64.
11. Abe K, Higurashi T, Takahashi M, Maeda-Minami A, Kawano Y, Miyazaki S, et al. Concomitant use of high-dose methotrexate and glycyrrhizin affects pharmacokinetics of methotrexate, resulting in hepatic toxicity. *In Vivo (Brooklyn).* 2021;35(4):2163–9.
12. Abe K, Maeda-Minami A, Ishizu T, Iwata S, Kobayashi E, Shimoi T, et al. Risk Factors for Hepatic Toxicity of High-dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. *Anticancer Research.* 2022;42(2):1043–50.
13. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006;11(6):694–703.

14. Evans WE, Relling MV RJ. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *New Engl J Med*. 1998;338(8):499–505.
15. Pauley JL, Panetta JC, Crews KR, Pei D, Cheng C, McCormick J, et al. Between-course targeting of methotrexate exposure using pharmacokinetically guided dosage adjustments. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(2):369–78.
16. Joerger M, Huitema ADR, Krähenbühl S, Schellens JHM, Cerny T, Reni M, et al. Methotrexate area under the curve is an important outcome predictor in patients with primary CNS lymphoma: A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis from the IELSG no. 20 trial. *Br J Cancer*. 2010;102(4):673–7.
17. Aquerreta I, Aldaz A, Giráldez J, Sierrasesúmaga L. Methotrexate Pharmacokinetics and Survival in Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(1):52–8.
18. Skärby TVC, Anderson H, Heldrup J, Kanerva J a, Seidel H, Schmiegelow K. High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2006;20(11):1955–62.
19. Bielack SS, Soussain C, Fox CP, Houillier C, Murciano T, Osborne W, et al. A European consensus recommendation on the management of delayed methotrexate elimination: supportive measures, leucovorin rescue and glucarpidase treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024;150(10):441.
20. Archie Bleyer W. New vistas for leucovorin in cancer chemotherapy. *Cancer*. 1989;63(6 S):995–1007.
21. Bertino JR. “Rescue” techniques in cancer chemotherapy: use of leucovorin and other rescue agents after methotrexate treatment. *Semin Oncol*. 1977 ;4(2):203–16.
22. Pauley JL, Panetta JC, Crews KR, Pei D, Cheng C, McCormick J, et al. Supplemental material: Between-course targeting of methotrexate exposure using pharmacokinetically-guided dosage adjustments. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(2):369–78.
23. Reiter a, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90 % event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000;95(2):416–21.
24. Crom WR, Glynn-Barnhart AM, Rodman JH, Teresi ME, Kavanagh RE, Christensen ML, et al. Pharmacokinetics of anticancer drugs in children. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12(3):168–213.
25. Evans WE, Pratt CB, Taylor RH, Barker LF, Crom WR. Pharmacokinetic Monitoring of High-dose Methotrexate Early Recognition of High-Risk Patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1979; 3(3):161-6.
26. Aquerreta González I, Aldaz Pastor A, Martínez Callejo V, Sierrasesúmaga Ariznavarreta L, Giráldez Deiró J. Predicción del retraso en la eliminación de metotrexato mediante métodos bayesianos. *Farm Hosp*. 2002;26(2):90–5.
27. Sterba J. Pretreatment Plasma Folate Modulates the Pharmacodynamic Effect of High-Dose Methotrexate in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma: “Folate Overrescue” Concept Revisited. *Clin Chem*. 2006;52(4):692–700.

28. Pauley J, Panetta J, Schmidt J, Kornegay N, Relling M, Pui C-H. Late-onset delayed excretion of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004;54(2):146–52.
29. Reiss SN, Buie LW, Adel N, Goldman DA, Devlin SM, Douer D. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann Hematol*. 2016; 95(12):2009–15.
30. Mahadeo KM, Santizo R, Baker L, Curry JOH, Gorlick R, Levy AS. Ambulatory high-dose methotrexate administration among pediatric osteosarcoma patients in an urban, underserved setting is feasible, safe, and cost-effective. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 55(7):1296–9.
31. Yang Y, Wang C, Chen Y, Wang X, Jiao Z, Wang Z. External evaluation and systematic review of population pharmacokinetic models for high-dose methotrexate in cancer patients. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2023;186(February):106416. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106416>
32. Aumente D, Buelga DS, Lukas JC, Gomez P, Torres A, García MJ. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(12):1227–38.
33. Pinedo HM, Zaharko DS, Bull JM, Pinedo M, Chabner B a. The Reversal of Methotrexate Cytotoxicity to Mouse Bone Marrow Cells by Leucovorin and Nucleosides The Reversal of Methotrexate Cytotoxicity to Mouse Bone Marrow Cells by Leucovorin and Nucleosides. *Cancer Res*. 1976;36:4418–24.
34. Ghannoum M, Roberts DM, Goldfarb DS, Heldrup J, Anseeuw K, Galvao TF, et al. Extracorporeal Treatment for Methotrexate Poisoning Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(4):602–22.
35. Scott JR, Zhou Y, Cheng C, Ward DA, Swanson HD, Molinelli AR, et al. Comparable efficacy with varying dosages of glucarpidase in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 1;62(9):1518–22.
36. Christensen AM, Pauley JL, Molinelli AR, Panetta JC, Ward DA, Stewart CF, et al. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer*. 2012;118(17):4321–30.
37. Kibby D, Trinkman H. Methotrexate level discrepancy post-glucarpidase: A pediatric case series and review of literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2024; 71(3):e30831.
38. Riva L, Conter V, Rizzari C, Jankovic M, Sala A, Milani M. Successful treatment of intrathecal methotrexate overdose with folinic acid rescue: a case report. *Acta Paediatr*. 1999;88(7):780–2.
39. Bradley AM, Buie LW, Kuykendal A, Voorhees PM. Successful use of intrathecal carboxypeptidase g2 for intrathecal methotrexate overdose: A case study and review of the literature. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2013;13(2):166–70.
40. Wormdal OM, Flægstad T, Stokland T. Treatment of two cases on the same day of intrathecal methotrexate overdose using cerebrospinal fluid exchange and intrathecal instillation of carboxypeptidase-G2. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018;35(5–6):350–4.

- 
41. De Jonge ME, Mathôt RA, Van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50(3):251–5.
 42. Fleming RA, Eldridge RM, Johnson CE, Stewart CF. Disposition of high dose methotrexate in an obese cancer patient. *Cancer*. 1991;68(6):1247–50.
 43. Griggs JJ, Mangu PB, Temin S, Lyman GH. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline. *J Oncol Pract*. 2012;8(4).
 44. Orgel E, Nabais T, Douglas C, Mittelman SD, Neely M. Effect of Body Fat on Population Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(6):755–62.



GUÍA DE MONITORIZACIÓN DE METOTREXATO Y RESCATE CON LEUCOVORIN

