

Monitorización farmacocinética del metotrexato en infusión de 24 horas en una población adulta afectada de linfoma no Hodgkin

M. J. FERNÁNDEZ MEGÍA, M. ALÓS ALMIÑANA¹, J. EZQUER BORRÁS²

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ¹Hospital General de Castellón.

²Hospital Clínico Universitario de Valencia

Resumen

Objetivo: Describir el comportamiento y la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos del metotrexato (MTX) en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) y proponer una sistemática de monitorización que optimice la toma de muestras, utilizando el método bayesiano.

Método: Se estudian dos grupos de pacientes adultos, diagnosticados de distintos tipos de LNH. El grupo I lo forman 9 pacientes de 53 ± 16 años de edad que reciben una dosis media de 1.652 ± 327 mg de MTX por ciclo. El grupo II lo forman 7 pacientes de 53 ± 14 años que reciben una dosis media de 1.862 ± 220 mg por ciclo. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Las determinaciones de MTX en suero se efectuaron mediante inmunofluorescencia polarizada (sistema TDx[®]). El análisis farmacocinético se ha realizado con el programa Abbottbase Pharmacokinetics Systems[®] (PKS[®]), ajustando los datos experimentales a un modelo bicompartimental lineal de administración intravenosa, por regresión no lineal en el grupo I y por estimación bayesiana en el grupo II. Mediante la estimación del error cuadrático medio y de la regresión lineal entre la concentración predicha y la concentración experimental, se ha evaluado la capacidad del método bayesiano implementado en el PKS para predecir la concentración plasmática de MTX a las 48 h postinfusión.

La seguridad de los tratamientos con MTX se ha evaluado a través de las historias clínicas de los pacientes, cuantificando el grado de toxicidad mediante la escala de la OMS.

Resultados: Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en el grupo I fueron: α (h^{-1}) = $0,38 \pm 0,12$; β (h^{-1}) = $0,07 \pm 0,03$; K_{12} (h^{-1}) = $0,02 \pm 0,02$; K_{21} (h^{-1}) = $0,09 \pm 0,09$; K_{13} (h^{-1}) = $0,34 \pm 0,12$; V_c (l/kg) = $0,53 \pm 0,23$; V_{ss} (l/kg) = $0,62 \pm 0,26$; Cl (l/kg.h) = $0,16 \pm 0,06$. El error del modelo poblacional del programa PKS cuando se determina la concentración plasmática de MTX a las 48 h postinfusión en el grupo II de pacientes se ha calculado para tres esquemas

de muestreo, 12 h, 24 h o ambas. El Em fue de $-14,58 \cdot 10^{-3}$, $-15,70 \cdot 10^{-3}$ y $-14,67 \cdot 10^{-3}$ respectivamente. El Ecm fue de $9,58 \cdot 10^{-3}$, $2,39 \cdot 10^{-3}$ y $1,02 \cdot 10^{-3}$ respectivamente.

Conclusión: Se propone un esquema de monitorización de MTX, basado en un método bayesiano que implementa los parámetros farmacocinéticos obtenidos en una población adulta con LNH y que permite pronosticar la seguridad del tratamiento y el perfil de eliminación del MTX a partir de una muestra única obtenida a las 24 h postinfusión.

Palabras clave: Metotrexato. Monitorización. Farmacocinética. Método bayesiano.

Summary

Objectives: To describe the behavior and variability of methotrexate (MTX) pharmacokinetic parameters in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and to suggest a monitoring system to optimize sample collection using a bayesian method.

Method: Two adult patient groups diagnosed with different NHL types were studied. Group I was made up of 9 patients aged 53 ± 16 years who received MTX at a mean dose of 1.652 ± 327 mg per course. Group II was made up of 7 patients aged 53 ± 14 years who received MTX at a mean dose of 1.862 ± 220 mg per course. No statistically significant differences between groups were seen. Serum MTX measurements were performed using polarized immunofluorescence (TDx[®] system). The pharmacokinetic analysis was performed using Abbottbase Pharmacokinetics Systems[®] (PKS[®]) software, adjusting experimental data according to a bicompartimental linear model for intravenous delivery using non-linear regression in Group I and Bayesian estimates in Group II. By estimating mean square error and linear regression between predicted and experimental concentrations, the capability of the Bayesian method implemented in PKS to predict plasma MTX concentration at 48 hours post-infusion was evaluated.

The safety of MTX therapy was assessed using patient medical histories and then scoring toxicity using the WHO scale.

Results: Pharmacokinetic parameters obtained for group I included: α (h^{-1}) = 0.38 ± 0.12 ; β (h^{-1}) = 0.07 ± 0.03 ; K_{12} (h^{-1}) = 0.02 ± 0.02 ; K_{21} (h^{-1}) = 0.09 ± 0.09 ; K_{13} (h^{-1}) = 0.34 ± 0.12 ; V_c (l/kg) = 0.53 ± 0.23 ; V_{ss} (l/kg) = 0.62 ± 0.26 ; Cl (l/kg.h) = 0.16 ± 0.06 . The error for the PKS population model in measuring plasma MTX concentration at 48 hours post-infusion in Group II

Recibido: 24-11-2003
Aceptado: 12-07-2004

Correspondencia: María José Fernández Megía. C/ Industria, 23, 2º I. 02005 Albacete. e-mail: mjfernandezm@sefh.es

Este trabajo procede de los datos obtenidos de la tesis de licenciatura realizada por la Dra. María José Fernández Megía en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Valencia, en el año 2000.

was calculated in accordance with three sampling schemes -12 h, 24 h, and both. It was -14.58×10^{-3} , -15.70×10^{-3} and -14.67×10^{-3} , respectively. Eqm was 9.58×10^{-3} , 2.39×10^{-3} , and 1.02×10^{-3} , respectively.

Conclusion: An MTX monitoring scheme is suggested based on a Bayesian method implementing pharmacokinetic parameters obtained from an adult population with NHL, which allows therapy safety and the clearance profile of MTX to be predicted from a single sample collected at 24 hours post-infusion.

Key words: Methotrexate. Monitoring. Pharmacokinetics. Bayesian method.

INTRODUCCIÓN

Los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos dirigidos a la optimización de los esquemas de dosificación han sido de gran importancia en los recientes avances de la terapia antineoplásica y se han traducido en una mayor supervivencia de los pacientes con tumores como la leucemia aguda linfoblástica (LAL), la enfermedad de Hodgkin y otros (1).

El metotrexato (MTX) ha sido uno de los fármacos antineoplásicos más estudiados hasta la actualidad. Su concentración plasmática supone el mejor valor predictivo de su eficacia y toxicidad (2-4). Esta circunstancia ha inducido que, cuando se administra a dosis altas, la monitorización del MTX se haya convertido en una práctica habitual para identificar pacientes de riesgo, ajustar la dosis de ácido folínico y establecer, cuando procede, otras medidas correctoras complementarias. Este proceso de monitorización del MTX ha logrado reducir la incidencia de efectos adversos graves y de muertes relacionadas con altas concentraciones de MTX (3,4).

En la práctica clínica se dispone, por lo general, de un reducido número de datos concentración/tiempo y, en consecuencia, debe aceptarse una pérdida de precisión en el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales. Con objeto de paliar este problema se han introducido los métodos de estimación bayesiana. Estos métodos permiten obtener, con suficiente fiabilidad, parámetros farmacocinéticos individuales combinando el análisis de un número limitado de concentraciones plasmáticas del fármaco, en un paciente determinado, con parámetros farmacocinéticos correspondientes a una población de características fisiológicas y fisiopatológicas similares a las del paciente monitorizado. En definitiva, la monitorización clínica del MTX utilizando métodos de ajuste bayesiano, permitirá predecir en qué momento se alcanzarán concentraciones plasmáticas por debajo del nivel umbral de toxicidad ($0,05 \mu\text{M}$) (5), a partir de un reducido número de datos de concentración/tiempo. Distintos estudios, principalmente en pacientes con LAL y osteosarcoma (4,6,7) tratados con dosis altas de MTX, han evaluado el método de estimación bayesiana con respecto a su capacidad para prede-

cir el tiempo necesario para alcanzar concentraciones plasmáticas seguras, utilizando diferentes esquemas de muestreo. Sin embargo, hasta el momento no se ha descrito ningún esquema de monitorización del metotrexato en el tratamiento del LNH.

El objetivo del presente trabajo es determinar el comportamiento y la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos del metotrexato (MTX), administrado en perfusión de 24 h como parte de su tratamiento antineoplásico, en pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) y proponer una sistemática de monitorización que optimice la toma de muestra de sangre, utilizando el método bayesiano, para la estimación de parámetros farmacocinéticos individuales en la práctica clínica.

MÉTODO

Pacientes

Se estudian dos grupos de pacientes adultos diagnosticados de distintos tipos de LNH, que reciben MTX a dosis intermedias en infusión de 24 horas. El grupo I, a partir del cual se estudian los parámetros farmacocinéticos poblacionales de MTX lo forman 9 pacientes, 6 hombres y 3 mujeres, que reciben un total de 22 infusiones de MTX. El grupo II, formado por 7 pacientes, 6 hombres y 1 mujer, se ha utilizado para evaluar el esquema de muestreo más adecuado. Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes para recoger las siguientes variables: edad, sexo, altura, peso, superficie corporal, diagnóstico, estadio del linfoma, supervivencia, creatinina plasmática, medida de pH urinario, administración de otros fármacos nefrotóxicos y signos y síntomas de toxicidad por antineoplásicos, según la escala de la OMS (8,9).

Tratamiento quimioterápico

La dosis de MTX administrada fue de 1 g/m^2 en infusión de 24 horas. El MTX forma parte de un esquema de tratamiento denominado Hyper-CVAD/MTX-Ara-C (10) que consiste en una primera parte con adriamicina, ciclofosfamida, MESNA y vincristina y una segunda parte en la que se administra citarabina y metotrexato. El rescate con ácido folínico se inicia a las 12 h postinfusión, 36 h desde el comienzo de la infusión de metotrexato, con una dosis de 60 mg, seguida de 15 mg/6 h i.v. durante 2 días. Si los niveles a las 24 h son mayores de $1 \mu\text{M}$ o mayores de $0,1 \mu\text{M}$ a las 48 h, se incrementa el rescate con ácido folínico hasta 50 mg/6 h i.v., manteniendo este tratamiento hasta que las concentraciones plasmáticas de MTX desciendan por debajo de $0,1 \mu\text{M}$. Se administra G-CSF 5 mg/kg/día vía subcutánea desde el día +4 hasta que se produzca la recuperación leucocitaria.

La hidratación de los pacientes está estandarizada en este protocolo. Previamente a la administración del MTX se administran 3.000 ml de suero glucosado al 5% con 100 meq de bicarbonato sódico. El protocolo incluye la administración oral de 2 cápsulas de bicarbonato de 840 mg cada 8 horas, hasta que los niveles de MTX sean inferiores a 0,1 μM . El pH urinario se mide en cada turno de enfermería, administrándose 2 cápsulas adicionales de bicarbonato sódico 840 mg si el pH es inferior a 7. Se realiza una administración intratecal (IT) de MTX y citarabina cuando hay afectación del SNC y como profilaxis en los linfomas linfoblásticos, Burkitt y difuso de célula grande B. Este tratamiento IT con MTX consiste en una dosis de 12 mg el día +1 de la primera parte del esquema y el día +2 de la segunda parte, día siguiente al de la perfusión de MTX.

Toma de muestra y análisis farmacocinético

Se obtuvieron en cada muestra aproximadamente 4 ml de sangre en tubos con heparinato de litio como anticoagulante. Se centrifugaron inmediatamente a 3.500 rpm durante 10 minutos y el plasma se analizó inmediatamente mediante inmunofluorescencia polarizada (TDX-Abbott).

En el grupo I de pacientes los tiempos programados de muestreo fueron: 10 minutos, 6 h, 12, 24 y 48 h, tras la finalización de la perfusión de 24 horas. Los tiempos reales de muestreo se comprobaron en la historia clínica de cada paciente. En 5 ocasiones se practicaron muestras a las 3 h postinfusión en lugar de a las 6 h. En 4 ciclos se tomaron muestras a ambos tiempos.

Las concentraciones plasmáticas de MTX se ajustaron, mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados, a un modelo bicompartimental con administración intravenosa, utilizando el programa Abbottbase PKS® (11,12). Los parámetros farmacocinéticos estimados fueron: constante de disposición rápida (α), constante de disposición lenta (β), constante de distribución desde el compartimento central al compartimento periférico (K_{12}), constante de retorno desde el compartimento periférico al central (K_{21}), constante de eliminación desde el compartimento central (K_{13}), volumen de distribución del compartimento central (V_c), volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) y aclaramiento plasmático del MTX (Cl).

En una segunda fase, tomando como parámetros farmacocinéticos poblacionales los valores medios calculados en la etapa anterior, se ha utilizado el método de estimación bayesiana para estimar los parámetros farmacocinéticos individuales en el grupo II de pacientes e identificar el esquema de muestreo que proporciona menor error en la extrapolación de la concentración a las 48 horas postinfusión. De forma independiente se introducen en el programa PKS los tres esquemas de muestreo estudiados: una muestra a las 12 h postinfusión, una muestra a las 24 h y dos muestras a las 12 h y 24 h. Los parámetros individuales obtenidos en cada ocasión permiten extrapolar el valor

de la concentración de MTX a las 48 h postinfusión para compararla con la concentración experimental. Por diferencia entre la concentración plasmática de MTX estimada en cada esquema de muestreo propuesto y la concentración experimental se determina el error de predicción (Ep) (Ec. 1). A partir de las ecuaciones 2 y 3 se han calculado el error sistemático medio (Em) y error cuadrático medio (Ecm). Complementariamente, se ha realizado un análisis de regresión entre las concentraciones plasmáticas experimentales de MTX a las 48 h y las predichas por estimación bayesiana para cada esquema de muestreo evaluado.

$$Ep_i = C_p - C_{exp} \quad \text{Ec. 1}$$

$$Em = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (Ep_i) \quad \text{Ec. 2}$$

$$Ecm = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (Ep_i)^2 \quad \text{Ec. 3}$$

RESULTADOS

Los datos antropométricos y de tratamiento de los pacientes del grupo I y II aparecen descritos en la tabla I. La comparación entre los grupos se ha efectuado mediante la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas, y mediante la prueba χ^2 para las variables categóricas. El peso, la superficie corporal y la dosis de MTX son mayores en el grupo II, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.

La tabla II recoge las concentraciones plasmáticas de MTX a los distintos tiempos de muestreo de los pacientes del grupo I. La figura 1 muestra la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de MTX en la población del estudio.

Tabla I. Variables antropométricas y de tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio. La comparación entre los grupos se ha efectuado mediante la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas, y mediante la prueba χ^2 para las variables categóricas

Variable/ media (DE)	Grupo I	Grupo II	Significación
Edad (años)	53 (16)	53 (14)	NS
Sexo	6 hombres, 3 mujeres	6 hombres, 1 mujer	NS
Peso (kg)	65 (14)	80 (15)	NS
Talla (cm)	166 (12)	170 (12)	NS
SC (m ²)	1,76 (0,22)	1,92 (0,23)	NS
Crs (mg/dl)	0,90 (0,21)	0,85 (0,16)	NS
Clcr (ml/min/kg)	1,35 (0,49)	1,39 (0,34)	NS
Dosis de MTX (mg)	1.652 (327)	1.862 (220)	NS

Tabla II. Evolución de las concentraciones plasmáticas de MTX a los distintos tiempos de muestreo para las 22 infusiones de MTX administradas al grupo I de pacientes

Concentración plasmática de MTX en μM	Tiempo de muestreo (tiempo postinfusión)					
	10' (n = 22)	3 h (n = 9)	6 h (n = 17)	12 h (n = 22)	24 h (n = 22)	48 h (n = 22)
X \pm DE	16,10 \pm 6,10	5,68 \pm 2,65	3,27 \pm 3,77	1,03 \pm 1,11	0,26 \pm 0,31	0,05 \pm 0,03
Rango	7,16-33,20	2,00-9,77	0,80-17,30	0,16-5,32	0,03-1,45	0,01-0,16

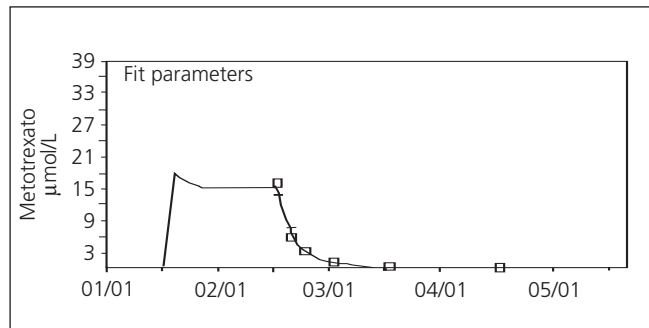


Fig. 1.- Evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de los pacientes del estudio, pacientes con LNH que reciben MTX a dosis de 1 g/m² en perfusión de 24 horas.

El análisis bicompartimental, realizado con el programa PKS utilizando la regresión no lineal para el ajuste matemático de los datos, proporciona los resultados farmacocinéticos mostrados en la tabla III. Las macroconstantes farmacocinéticas del MTX muestran un acentuado proceso bifásico de disposición, con una fase α rápida ($\alpha = 0,38 \pm 0,12 \text{ h}^{-1}$) caracterizada por una $t_{1/2\alpha}$ alrededor de las 2 horas y una fase β más lenta ($\beta = 0,07 \pm 0,03 \text{ h}^{-1}$) con una semivida de eliminación de $t_{1/2\beta} = 10 \text{ h}$, aproximadamente. Las concentraciones determinadas a los 10 minutos después de finalizar la infusión intravenosa de 24 h fueron de $16,10 \pm 6,10 \mu\text{M}$. Estas concentraciones se redujeron rápidamente hasta los $0,26 \pm 0,31 \mu\text{M}$ a las 24 h de terminar la infusión de MTX.

Tabla III. Parámetros farmacocinéticos del modelo bicompartimental correspondientes al grupo I de pacientes obtenidos con el programa PKS

Parametro	Media	DE	CV (%)	Rango
$\alpha \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0,38	0,12	31,57	0,22-0,66
$\beta \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0,07	0,03	42,85	0,01-0,11
$K_{12} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0,02	0,02	100,00	0,002-0,08
$K_{21} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0,09	0,09	100,00	0,01-0,43
$K_{13} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0,34	0,12	35,29	0,11-0,60
Vc (l/kg)	0,53	0,23	43,39	0,16-1,00
Vss (l/kg)	0,62	0,26	41,93	0,26-1,12
Cl (l/kg.h)	0,16	0,06	37,50	0,07-0,35

α = cte. de disposición rápida; β = cte. de disposición lenta; K_{12} = cte. de distribución del compartimento central al periférico; K_{21} = cte. de retorno desde el compartimento periférico al central; K_{13} = cte. de eliminación desde el compartimento central; Vc = volumen de distribución del compartimento central; Vss = volumen en estado estacionario; Cl = aclaramiento plasmático.

Las concentraciones experimentales del grupo II de pacientes a las 12, 24 y 48 h postinfusión se muestran en la tabla IV. No se encontraron diferencias significativas entre estas concentraciones y las correspondientes al grupo I.

El error de predicción del modelo bayesiano utilizado por el programa PKS en la determinación de la concentración de MTX a las 48 h, se muestra en la tabla V, para los muestreos practicados las 12, a las 24 h o en ambos momentos. Adicionalmente, se realizó un análisis de regresión lineal entre las concentraciones experimentales de MTX a las 48 h y las estimadas por el programa PKS en cada esquema de muestreo. Los resultados del análisis de regresión se muestran en la tabla VI. Los coeficientes de correlación de los esquemas de muestreo que incluyen

Tabla IV. Concentraciones plasmáticas experimentales a las 12, 24 y 48 horas postinfusión del grupo II de pacientes

Concentración plasmática de MTX en μM	Tiempo de muestreo (tiempo postinfusión)		
	12 h	24 h	48 h
X \pm DE	1,12 \pm 0,84	0,35 \pm 0,40	0,10 \pm 0,13
Rango	0,15-2,96	0,08-1,42	0,01-0,48

Tabla V. Error sistemático medio (Em) y error cuadrático medio (Ecm) del modelo bayesiano en la predicción de la concentración de MTX a las 48 h según el esquema de muestreo

Error	Muestreo 12 h	Muestreo 24 h	Muestreo 12 h y 24 h
Em (10^{-3})	-14,58	-15,70	-14,67
Ecm (10^{-3})	9,58	2,39	1,02

Tabla VI. Resultados del análisis de regresión entre la concentración plasmática experimental de MTX a las 48 h postinfusión como variable dependiente y la concentración a las 48 h predicha por el programa PKS como variable independiente, según los esquemas de muestreo analizados

Muestreo	R	Ordenada (IC 95%)	Pendiente (IC 95%)	Significación
12 h	0,658	-0,018 (-0,13-0,095)	1,40 (0,27-2,54)	0,019
24 h	0,933	0,006 (-0,033-0,045)	1,12 (0,81-1,42)	0,00
12 y 24 h	0,975	0,019 (-0,003-0,042)	0,94 (0,79-1,09)	0,00

la muestra de las 24 h postinfusión, superan el valor de 0,9. En todos los casos los IC95% de la ordenada en el origen y la pendiente contienen respectivamente el cero y la unidad, indicando que no puede descartarse la identidad entre las concentraciones experimentales y las predichas.

En la tabla VII se resumen las reacciones adversas recogidas en las historias clínicas de los pacientes del grupo I tras las 22 infusiones intravenosas de MTX, codificadas según la escala de la OMS. En el 13% de las infusiones de MTX se produjo toxicidad gastrointestinal inmediata, con un grado de severidad intermedio, entre el primer y tercer días posteriores a la administración de MTX. El 59% de las perfusiones de MTX ocasionaron toxicidad hematológica, con afectación de todas las series celulares, de grado igual o mayor a 3 en la escala de la OMS en un 85% de los ciclos. El nadir se alcanzó por término medio el día +10 y, aunque se resolvió a los pocos días, en todos los casos requirió la administración de hemoderivados (concentrado de hemátiles y plaquetas), G-CSF y la instauración de un tratamiento antibiótico de amplio espectro. Un paciente presentó toxicidad neurológica de grado 3 en la escala de la OMS que cursó con disartria, dismetría y ataxia.

DISCUSIÓN

El MTX ha sido utilizado en un amplio intervalo de dosis y tiempos de perfusión en el tratamiento de distintas neoplasias, fundamentalmente en el osteosarcoma y en la leucemia linfoblástica aguda. Diversos autores han intentado relacionar el comportamiento farmacocinético del MTX en la leucemia linfoblástica aguda, el osteosarcoma y los linfomas infantiles con la eficacia y/o toxicidad de los tratamientos antineoplásicos (7,13-17). Sin embargo, no se han comunicado estudios sobre farmaco-

cinética de MTX en población adulta en el tratamiento de linfomas como la presentada en este estudio.

La toxicidad del MTX es concentración y tiempo de exposición dependiente. Para cada órgano, se ha definido una concentración umbral límite, a partir de la cual se presentan efectos tóxicos. Así, Borsi y cols. (5) aseguran que tras la administración de dosis altas o intermedias, como las que se han utilizado en los pacientes de este estudio, la exposición a concentraciones plasmáticas por encima de 0,05 μM a las 48 h postinfusión se asocia con un aumento de la toxicidad del MTX. En la serie de pacientes que se presentan en este trabajo, siete de las veintidós perfusiones de MTX administradas presentan concentraciones a las 48 h mayores de 0,05 μM . El nivel plasmático medio a las 48 h presentó un valor de 0,05 μM con un coeficiente de variación de 76%. Sólo la primera perfusión del paciente número 2 requirió supe-rescate con ácido folínico a una dosis de 20 mg/m²/6 h y la administración de 4 g/6 h de resincolestiramina, por presentar a las 48 h valores de 0,16 μM . La incidencia y severidad de efectos adversos que sufrió el paciente en este ciclo fue, sin embargo, similar a la descrita para el resto de pacientes, probablemente debido a las medidas adicionales de corrección de la toxicidad por MTX.

En el 13 y el 59%, respectivamente, de las infusiones se produce toxicidad gastrointestinal y toxicidad hematológica. La toxicidad hematológica se detecta habitualmente en el control del nadir que el hematólogo realiza al paciente en consultas externas y también si se presentan determinados síntomas, como fiebre y epistaxis, que obligan al paciente a acudir a urgencias. En la mayoría de los casos, estos cuadros de toxicidad no implican ingreso hospitalario del paciente y se instaura el tratamiento con antibióticos, factor G-CSF y transfusión de hemoderivados. Se considera toxicidad grave cuando el retraso en la eliminación del MTX aumenta la intensidad y duración

Tabla VII. Toxicidad presentada tras la administración de cada ciclo de MTX en cada uno de los pacientes del grupo I

Paciente	Ciclo	Hematológica			Gastrointestinal			SNC
		H1	H2	H3	G1	G2	G3	
1	1	4	4	2				
1	2	3						
2	1	4	4	2	1			
2	2	4	4	3		2	2	3 *
3	1			2				
3	4	4	4	3				
4	1						2	
5	2	4	4	4				
7	2	4	4	4				
8	2	4	4	3	3	2		
9	2	4	4	3				
9	4	4	4	3				
9	5	3		2				
9	6	4	4	2				

H1= neutropenia; H2= trombocitopenia; H3= anemia; G1= mucositis; G2= diarrea; G3= vómitos. *El paciente 2 sufrió en el 2º ciclo toxicidad cerebelosa grado 3. El número indica el grado de toxicidad según la escala de la OMS.

de los efectos adversos, principalmente toxicidad renal y toxicidad gastrointestinal inmediata (mucositis, diarrea, vómitos).

En conjunto, los tratamientos con MTX descritos en el presente trabajo han transcurrido sin complicaciones clínicas graves. Por ello, proponemos la utilización como concentración umbral de riesgo de intoxicación grave por MTX los valores de $1 \mu\text{M}$ a las 24 h y de $0,1 \mu\text{M}$ a las 48 h que corresponden aproximadamente a la suma de la concentración plasmática media y dos desviaciones estándar ($X+2\text{DE}$) en los 22 ciclos del grupo I de pacientes. Los pacientes que presenten concentraciones de MTX por debajo de este umbral y reciban la terapia estándar de rescate, tendrán un bajo riesgo de intoxicación por MTX. A la inversa, deben tomarse en consideración medidas adicionales de corrección de la toxicidad, incluyendo la administración de ácido fólico proporcionalmente a la concentración de MTX, en los pacientes que muestren valores de concentración de MTX por encima de este umbral, a los cuales se cataloga de alto riesgo de toxicidad por MTX.

La predicción del tiempo de exposición a concentraciones potencialmente tóxicas complementa la monitorización del MTX y permite prever el plazo de aplicación de las medidas correctoras. Como se ha reiterado, en este cometido resultan de gran utilidad los métodos de estimación bayesiana, por cuanto permiten con un número reducido de datos concentración/tiempo, calcular los parámetros farmacocinéticos del paciente. En efecto se han publicado algunos estudios que han utilizado el método bayesiano en la monitorización farmacocinética del MTX (6,7,19,20). Sin embargo, por una parte estos estudios no incluyen pacientes adultos con LNH y, de otro lado, en algunos casos la duración de la infusión del MTX es inferior a 6 horas en lugar de las 24 horas de duración de la administración que se analiza en el presente estudio y que es mayoritariamente aplicado en el tratamiento del LNH.

Cuando se utilizó el método bayesiano para predecir la concentración a las 48 h, el error sistemático medio tomó valores muy similares para los tres esquemas de muestreo (sólo a las 12 h, sólo a las 24 h o a las 12 h y a las 24 h). El error cuadrático medio es menor cuando se toman dos muestras ($C_{12\text{ h}}$ y $C_{24\text{ h}}$). Paralelamente, los resultados del análisis de regresión muestran (Tabla V) una mejor identidad entre las concentraciones predichas y experimentales cuando la predicción se efectúa con dos muestras. Sin embargo, una única toma de muestra supone una serie de ventajas en la práctica clínica de la monitorización del MTX, como son el menor coste del análisis (reactivos y tiempo del personal), menor tiempo del personal enfermería encargado de las extracciones de plasma y mayor comodidad para el paciente. Adicionalmente, los resultados de análisis de regresión del Em y Ecm (Tablas IV y V) muestran unos resultados satisfactorios para las predicciones efectuadas con la muestra obtenida a las 24 h postinfusión. En consecuencia, y atendiendo a criterios de eficiencia, es este el esquema de toma de muestras que proponemos.

En resumen, los resultados obtenidos en este trabajo permiten proponer una estrategia de monitorización de las concentraciones plasmáticas de metotrexato para identificar de manera temprana posibles alteraciones en la eliminación de MTX. Se propone el esquema presentado en la figura 2 para la monitorización de pacientes con LNH tratados con MTX en perfusión de 24 horas. De acuerdo a este esquema, la primera muestra de sangre se toma a las 24 h postinfusión. Si la concentración plasmática de MTX es inferior a $1 \mu\text{M}$, umbral propuesto como seguro, mediante estimación bayesiana se calcula la concentración a las 48 h. Si la concentración predicha es menor de $0,05 \mu\text{M}$, la monitorización habrá concluido. Si por el contrario, la concentración predicha a las 48 h supera al umbral de toxicidad establecido, se tomará una nueva muestra plasmática a las 48 h, a las 72 h y cada 24 horas hasta que las concentraciones de MTX descendan por debajo de $0,05 \mu\text{M}$. Si la concentración plasmática determinada a las 24 h excede de la concentración propuesta como segura, $1 \mu\text{M}$, se establecerá superrescate con ácido fólico, y otras medidas correctoras si es necesario, continuando con la monitorización hasta alcanzar concentraciones plasmáticas de MTX seguras. Este esquema de monitorización permite establecer, optimizando el número de muestras, un pronóstico sobre la toxicidad del MTX en pacientes adultos con LNH y,

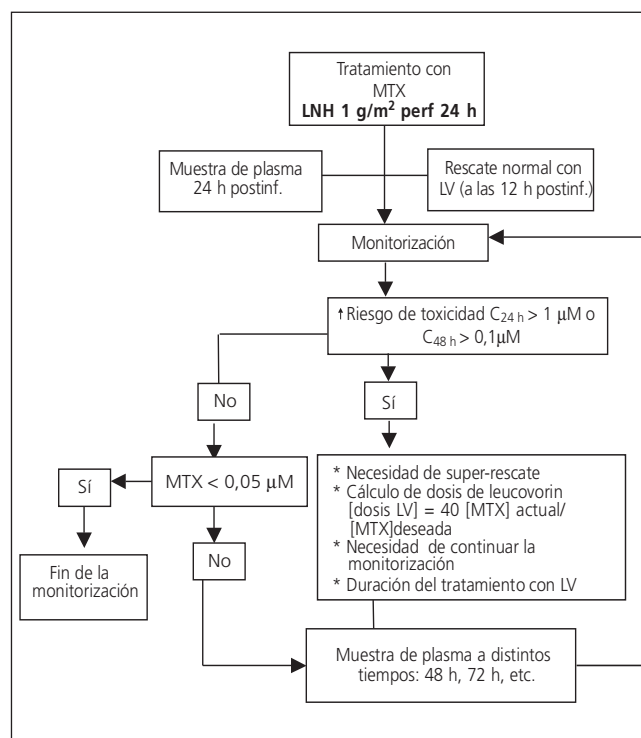


Fig. 2.- Estrategia de monitorización para pacientes con LNH tratados con MTX en infusión intravenosa de 24 h ($C_{24\text{ h}}$ = concentración plasmática de MTX a las 24 h postinfusión, $C_{48\text{ h}}$ = concentración plasmática de MTX a las 48 h postinfusión).

subsidiariamente, tomar decisiones sobre la necesidad de medidas preventivas y/o correctoras de la toxicidad por MTX, sobre el tiempo que deberán ser aplicadas e incluso sobre la posibilidad de aplicarlas en régimen ambulatorio, mejorando la eficiencia del proceso de monitorización.

Para concluir, hay que comentar que la limitación principal de este estudio es el número de pacientes así como el método de obtención de los parámetros farmacocinéticos, por lo que sería deseable realizar posteriores estudios con mayor número de pacientes para poder confirmar estos resultados.

Bibliografía

1. Masson E, Zamboni WC. Pharmacokinetic Optimisation of Cancer Chemotherapy. Effect on outcomes. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 324-43.
2. Winter's ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. 3ª ed. San Francisco, 1996.
3. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom R, Rodman JH, Ching-Hon Pui, Evans WE. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol* 1994; 8: 1667-72.
4. Wall AM, Gajjar A, Link A, Mahmoud H, Pui CH, Relling MV. Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14 (2): 221-5.
5. Borsi JD, Sagen E, Romslo I, Moe PJ. Rescue after intermediate and high-dose methotrexate: background, rationale and current practice. *Pediatric Hematology and Oncology* 1990; 7: 374-63.
6. Odoul F, Le Guellec C, Lamagnere JP, Breilh D, Saux MC, Paintaud G, et al. Prediction of methotrexate elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukaemia using a population pharmacokinetic approach (Abstract). *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13 (5): 495-604.
7. Aquerreta I, Aldaz A, Martínez V, Sierrasesúmaga L, Giráldez J. Predicción del retraso en la eliminación de metotrexato mediante métodos bayesianos. *Farm Hosp* 2002; 26 (2): 90-5.
8. MacDonald JS, Haller DG, Mayer RJ. Grading of Toxicity. En: *Manual of Oncologic Therapeutics*. 3ª ed. JB Lippinott Company, 1995. p. 519-23.
9. González JL, Rodríguez A, Ayala de la Peña F, de Portugal T. Recogida de la toxicidad. En: *El ensayo clínico en Oncología*. Coord: Díaz Rubio. 1995. p. 117-31.
10. The University of Texas. M.D. Anderson Cancer Center. Protocol DM 93-077 May 18, 1993. Modified intensive short-term induction-consolidation therapy for adult acute lymphocytic leukemia (ALL) and B-cell all (HYPER-CVAD 2).
11. Abbott. Assays Manual TDx-FLx®. Illinois, 1990.
12. Abbott. Pharmacokinetic Systems Operations Manual. Illinois, 1991
13. Winograd B, Lippens RJJ, Oosterbaan MJM, Dirks MJM, Vree TB, Van der kleijn E. Renal excretion and Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hidroxy-methotrexate following a 24-h high dose infusion of methotrexate in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 231-38.
14. Ikeda H, Kihira K, Kuwata N, Arai S, Kimura Y, Miyake K, et al. Early recognition of patients with decreased methotrexate clearance following high-dose methotrexate infusion therapy. *Hiroshima J Med Sci* 1996; 45 (2): 57-62.
15. Wolfrom C, Hepp R, Hartmann R, Breithaupt H, Henze G. Pharmacokinetic study of methotrexate, folinic acid and their serum metabolites in children treated with high-dose methotrexate and leucovorin rescue. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 377-83.
16. Evans WE, Crom WR, Abromowich M, Dodge R, Look AT, Bowman WP, et al. Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in Acute Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1986; 20: 471-7.
17. Blatt J, Howrie DL, Wollman MR, Phebus C, Mirro J. Toxicity following concurrent intrathecal and moderate-dose intravenous methotrexate. *Leukemia* 1993; 7 (11): 1734-37.
18. Raude E, Oellerich M, Weinel P, Freund M, Shrappe M, Riehm H, et al. High-dose methotrexate: pharmacokinetics in children and young adults. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1988; 7: 364-70.
19. Rousseau A, Sabot C, Delepine N, Delepine G, Debord J, Lachatre G, et al. Bayesian estimation of methotrexate pharmacokinetic parameters and area under the curve in children and young adults with localised osteosarcoma. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (13): 1095-104.
20. Monjanel-Mouterde S, Lejeune C, Ciccolini J, Merite N, Hadjaj D, Bonnier P, et al. Bayesian population model of methotrexate to guide dosage adjustments for folate rescue in patients with breast cancer. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27 (3): 189-95.