

# Monitorización farmacocinética del metotrexato

M<sup>o</sup> Dolores Aumente Rubio  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

**2 de octubre 2014**

**Networking: Controversias entorno a la intoxicación por metotrexato: Uso de la glucarpidasa**

La pregunta es:

¿Puede contribuir la adecuada monitorización del MTX a reducir los casos de intoxicación severa por MTX?



Prevención!!!

★ Hidratación: 3L/m<sup>2</sup>/día y alcalinización: pH≥7

★ Optimización del tratamiento con MTX

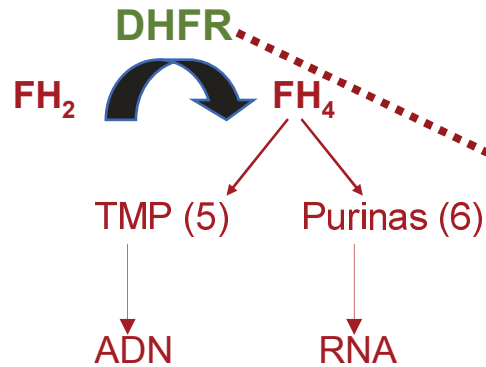
▪ **Individualizar la dosis de MTX:** para mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento.

▪ **Individualizar la dosis de LV:** para reducir la toxicidad del tratamiento sin comprometer la eficacia

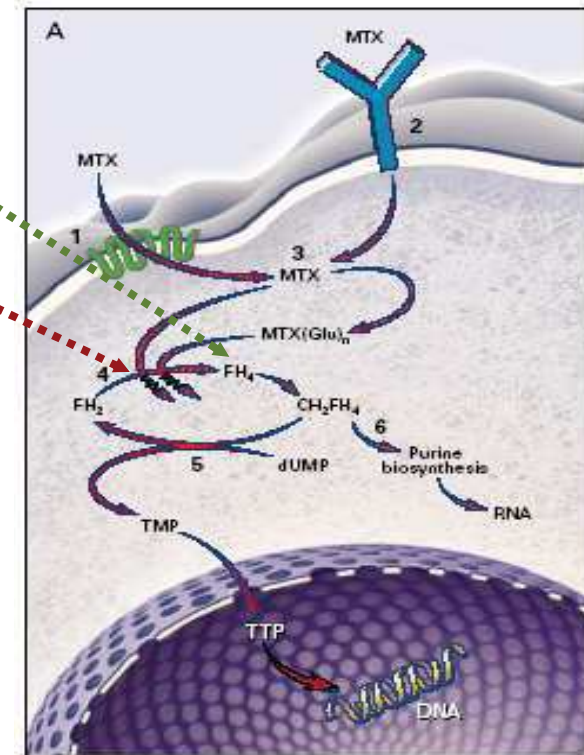
↑  
Monitorización farmacocinética del MTX

# Networking: Controversias entorno a la intoxicación por metotrexato: Uso de la glucarpidasa

## MTX Inhibición competitiva de la



$N^5$ -formil- $FH_4$   
(Leucovorin)



Gorlick R, et al. N Engl J Med 1996; 3;335(14):1041-8.

### Dosificación de Ac. Folínico o Leucovorin

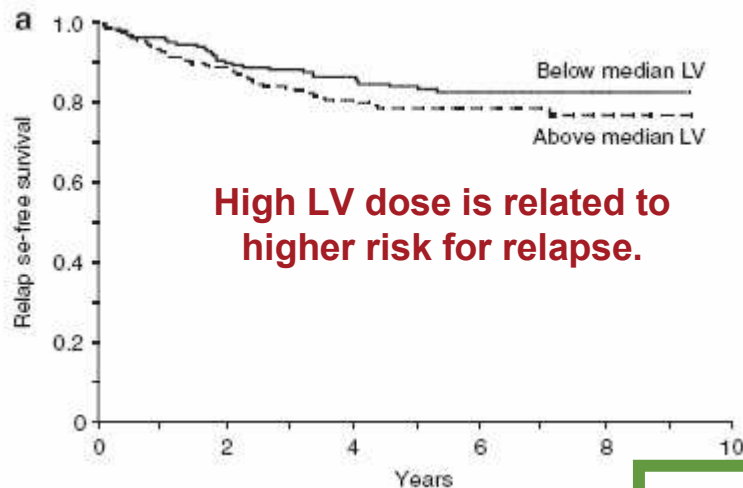
[MTX] ≥ 42h desde inicio de infusión	Conc deseada de folatos reducidos	Dosis de Leucovorin
20-50 μM	200-500 μM	500mg/m <sup>2</sup> /6h IV
10-20 μM	100-200 μM	200mg/m <sup>2</sup> /6h IV
5-10 μM	50-100 μM	100mg/m <sup>2</sup> /6h IV
1-5 μM	5-10 μM	30mg/m <sup>2</sup> /6h IV o vo
0.6-1 μM	0.6-1 μM	15mg/m <sup>2</sup> /6h IV o vo
0.1-0.5 μM	0.1-0.5 μM	15mg/m <sup>2</sup> /12h IV o vo

Evans WE, Shentag JJ, Jusko WJ. Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic Drug Monitoring. 3ª ed. Vancouver: Applied Therapeutic Inc. 1992.

## High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia

TVCh Skärby<sup>1,2</sup>, H Anderson<sup>3</sup>, J Heldrup<sup>1</sup>, JA Kanerva<sup>4</sup>, H Seidel<sup>5</sup> and K Schmiegelow<sup>6</sup>, on behalf of the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO)

Leukemia (2006) 20, 1955–1962



**Doubling of the LV dose increased the relapse risk by 22%** →

Factor	All	
	RR (95% CI)	P
2 log LV, first course	<u>1.20</u> (1.02–1.39)	<b>0.020</b>
2 log MTX <sub>23</sub> , first course	0.87 (0.61–1.26)	0.47
2 log LV, median over courses	<u>1.22</u> (1.01–1.49)	<b>0.037</b>
2 log MTX <sub>23</sub> , median over courses	1.07 (0.63–1.80)	0.81

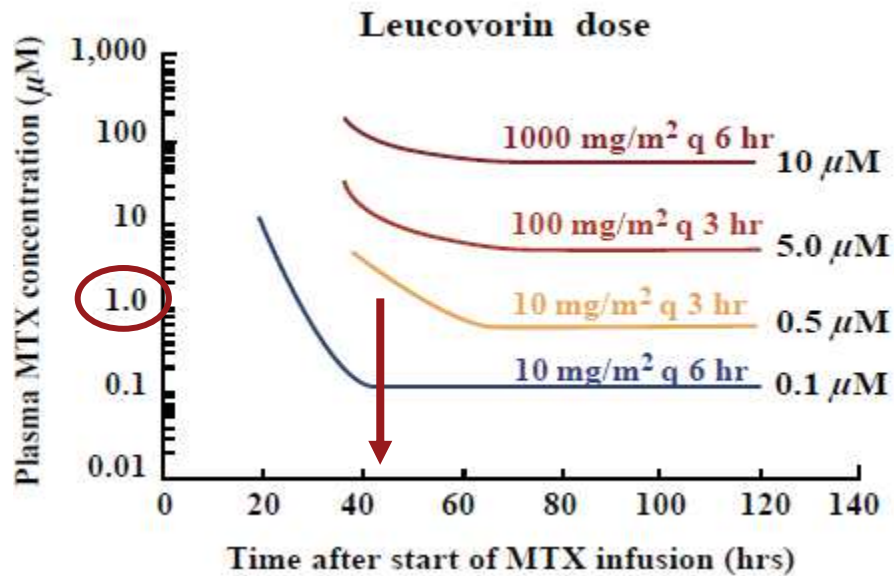
## Rescate con Ac. Folínico o LV



Inicio?	→	{	MTX en 4 horas: 24h
			MTX en 24 horas: 36h o 42 h
Dosis?	→		10-15 mg/m <sup>2</sup>
Fin?	→		<0.1, 0.2 o 0.25 μM

# Networking: Controversias entorno a la intoxicación por metotrexato: Uso de la glucarpidasa

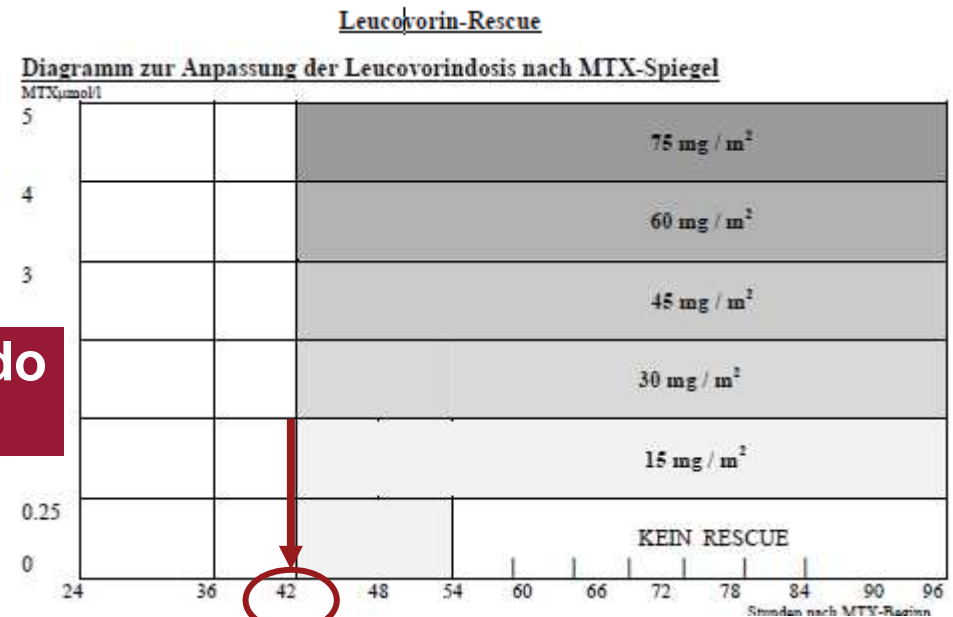
## Diagrama de Bleyer (1989)



**Instaurar el rescate adecuado antes de las 42h**

St. Jude Children's Research Hospital

## BFM group

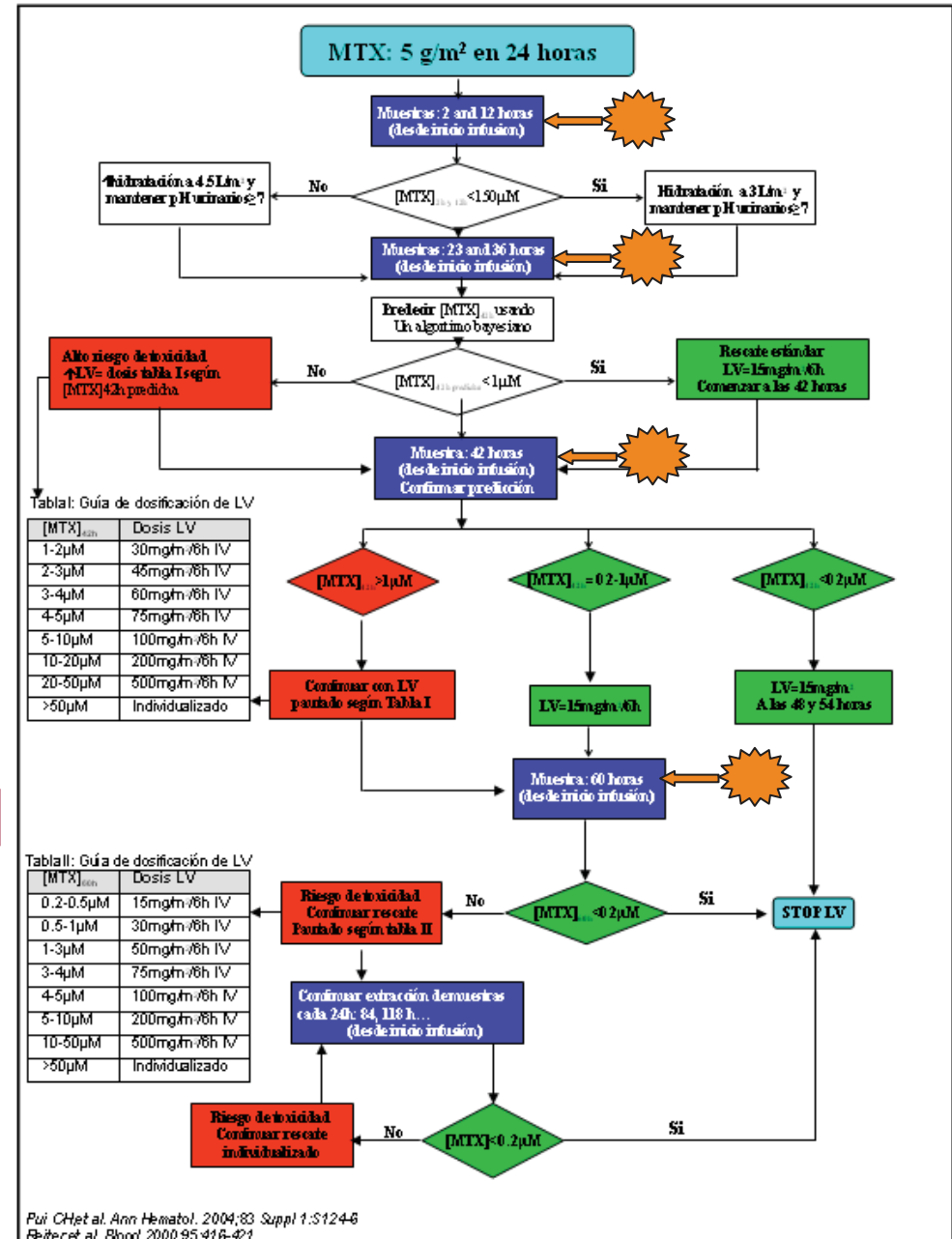
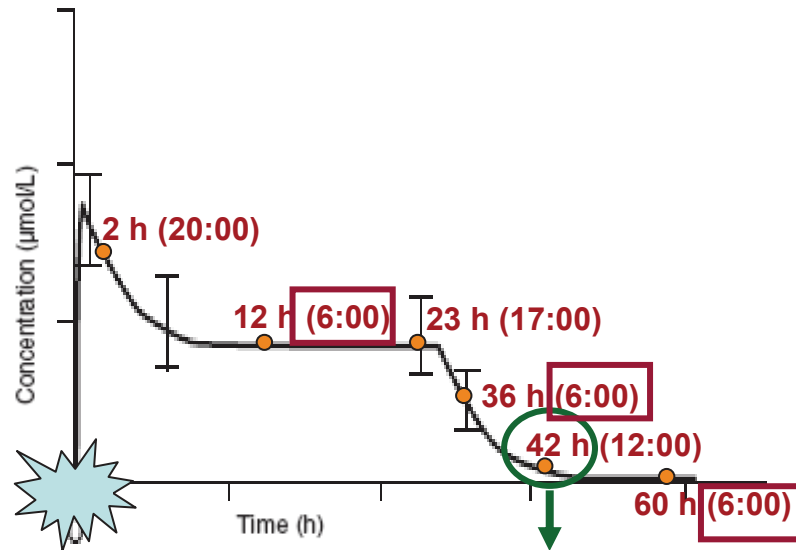


## Consolidation Therapy

Time from start of MTX Concentration	Plasma concentration thresholds for action	Recommended Leucovorin rescue
42 hr	< 1 µM	protocol rescue (10 mg/m <sup>2</sup> po q 6 hrs x 5 doses for LR and 15 mg/m <sup>2</sup> IV/po x 5 doses for SR/HR)
	1-2 µM	30 mg/m <sup>2</sup> po/IV q 6 hrs
	2-5 µM	50 mg/m <sup>2</sup> IV q 6 hrs
	5-10 µM	100 mg/m <sup>2</sup> IV q 6 hrs
	10-20 µM	200 mg/m <sup>2</sup> IV q 6 hrs
	>20	Individualized

# MTX en 24 horas

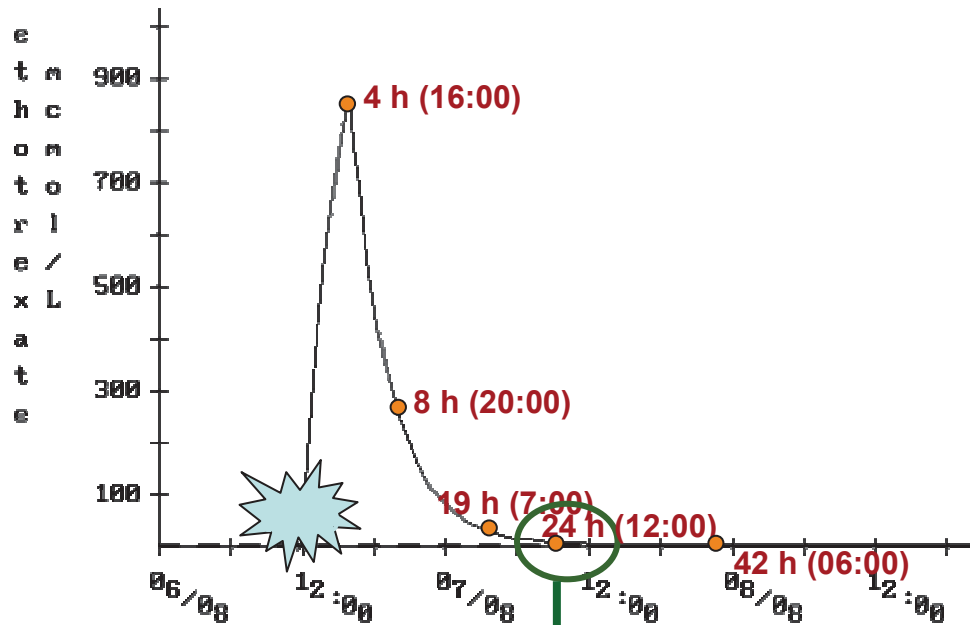
Extracción de muestras:  
2, 12, 23, 36, 42, 61 horas





# MTX en 4 horas

Extracción de muestras:  
4 , 8, 18, 24, 44 horas



# Volante de petición

Hospital Universitario Reina Sofia  
Petición electrónica de laboratorio de Rutina  
Identificar con etiquetas amarillas

Id. Cita: 8654230  
NOMBRE: ALICIA FERNANDEZ LIRIO  
SERVICIO: ...  
DOCTOR: ...  
N. HISTORIA: 100414  
Fecha nac.: 30/07/1965  
NUSA: AN0154425011

Id. Muestra: Etiquetas amarillas

TUBOS POR ORDEN DE EXTRACCION:  
1-FARMACIA-MORADO

PRUEBAS SOLICITADAS:  
Metotrexato 1ª Muestra

El número de tubos dependerá de las zonas sombreadas que se rellenen  
Rotular la hora en cada tubo

Infusión MTX	en 24 h	en 4 h	
Dosis:.....mg en .....ml G5%	Dosis:.....mg en .....ml G5%	Dosis:.....mg en .....ml G5%	
Bolo .....ml/h Inicio (18:00) Fin .....	Perf .....ml/h Inicio (12:00) Fin .....	Perf .....ml/h Inicio (12:00) Fin .....	
Perf .....ml/h Inicio (18:30) Fin .....	Cambio en la velocidad de infusión: .....	Cambio en la velocidad de infusión: .....	
Fecha de extracción: Dia Mes Año	Horas desde inicio infusión: hh mm	Fecha de extracción: Dia Mes Año	Horas desde inicio infusión: hh mm
2h (20:00)	4h (16:00)	8h (20:00)	18h (07:00)
12h (06:00)	24h (12:00)	36h (06:00)	42h (12:00)
Otras ( )	Otras ( )	Otras ( )	Otras ( )

PREPARACION PACIENTE

INSTRUCCIONES EXTRACCION

Tiempo estimado resolución analítica: 1 días (este valor puede no ser exacto dependiendo de las pruebas solicitadas)

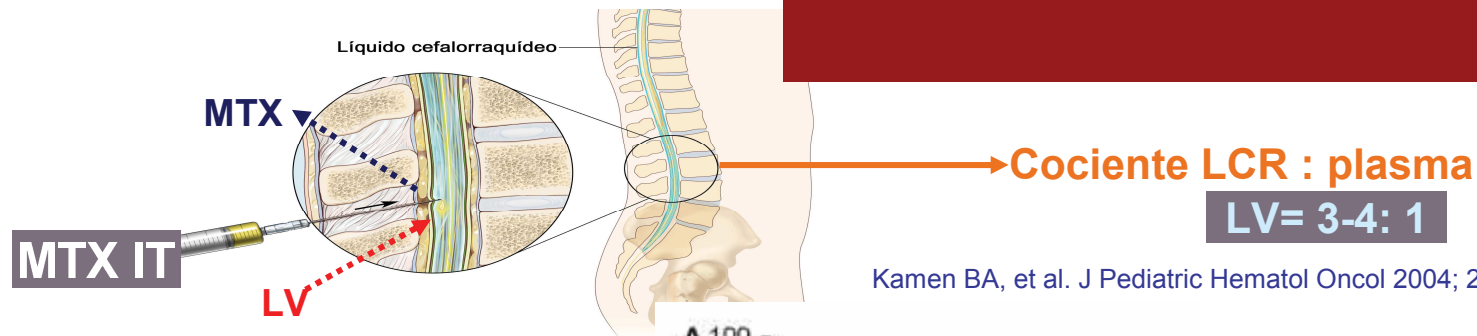
Extractor: Incidencias de extracción

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos que sus datos son tratados por la UOC de Análisis Clínicos con la máxima confidencialidad y solo se usarán para los fines que usted dispone. Para ejercer sobre ellos los derechos que le otorga la legislación vigente, puede contactar con la Unidad de Gestión de Usuarios del H. U. Reina Sofía de Córdoba.

Página 1 de 1 28/04/2012 13:04:31

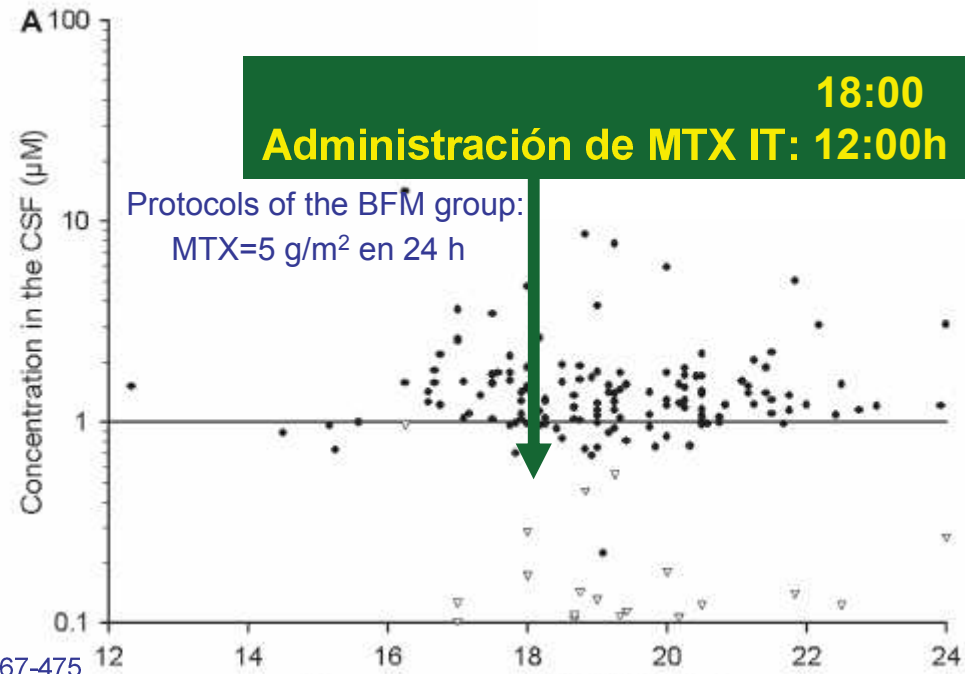
## ¿Cuándo administrar el MTX IT?

**TIT: Triple intratecal** al menos 1 hora después de iniciada la infusión de MTX, en dosis ajustada según edad (ver Tabla 12.1.1.). Mantener en decúbito al menos 1 hora después del tratamiento intratecal.



Kamen BA, et al. J Pediatric Hematol Oncol 2004; 26(6):333-5

**El MTX IT se debe administrar durante la infusión del MTX sistémico**



Niemann A et al. Ther Drug Monit 2010; 32:467-475

# Intoxicación severa por MTX

## Medidas correctoras

---

---

Carboxipeptidasa ó Glucarpidase

MTX → Ac glutámico + DAMPA

## caso clínico 1: Carboxypeptidasa (CPDG<sub>2</sub>)

Edad: 7 años, mujer  
 Diagnóstico: LAL pre-B común  
 Protocolo: LAL-SHOP-05 (1º consolidación)

**Dosis de MTX: 3500mg en 24h (3g/m<sup>2</sup>)**

**88h CPDG<sub>2</sub> = 1850 UI**

									$C_{228h} = 0.15$
									100ml/h
	6,7	6,7	6						7.5,-,7.5
									30mg/m <sup>2</sup> /6h
									0.7

Toxicidad { Crs=3.8 mg/dl (0.7mg/dl al alta)  
 NO Mucositis  
 Enzimas hepaticas normales