



INSTITUTO UNIVERSITARIO ITALIANO DE ROSARIO

"Toxicidad Aguda inducida por la administración de Metotrexate a dosis terapéuticas en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica"

Autor: Amadeo Rosso

Director: Dr. Coscarelli Enrique

Jurado: Dra María Eugenia Mamprin Dr Eduardo Alonso Dra Martha Lahoz García

Fecha presentación: 23 de diciembre de 2009

Introducción. Los casos pediátricos y adolescentes con cáncer representan una pequeña proporción de la población oncológica en todo el mundo (2%). Los pacientes que padecen Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representan el 23.3% en niños hasta 15 años de edad. La LLA precursoras B es la forma de cáncer más común en la edad pediátrica y adolescentes (85%). Los avances terapéuticos alcanzan en la actualidad un rango de curación entre 80-85%. Los ensayos clínicos sobre terapia antileucémica permitieron identificar los factores que influyen en la respuesta terapéutica desde: a) Huésped, b) Enfermedad propiamente dicha, c) Tratamiento con Altas Dosis de MTX. En este abanico de eventos, las principales cuestiones planteadas fueron: respuesta antileucémica en términos de Remisión Completa (RC), Sobrevida Libre de Eventos (SLE) y Sobrevida Global (SG) y efectos tóxicos producidos por las drogas antileucémicas. **Objetivo.** Demostrar la relación directa entre la concentración plasmática y efectos tóxicos agudos producidos por MTX a dosis terapéuticas, en pacientes pediátricos y adolescentes portadores de LLA precursoras B, según su concentración sérica expresada en μM , medida por Inmunoensayo de Polarización Fluorescente (FPIA). **Material y métodos. Pacientes.** Se sumaron 31 pacientes [edad : 6,1^a (0,7m-16^a); Sexo M/F : 23/14; Linaje celular B : 31 ; Alteraciones cromosómicas : a) numéricas : diploides : 18 (58,1%), hiperdiploides : 12 (38,7%), hipodiploides : 1 (3,2%); b) estructurales :



INSTITUTO UNIVERSITARIO ITALIANO DE ROSARIO

translocaciones : 11 (35,5%); rearrreglos moleculares : 3]. El diagnóstico de enfermedad medular se realizó mediante aspirado de MO y el tipo celular se identificó con coloración MGG, el inmunofenotipo por citometría de flujo, la citogenética por cariotipado convencional y los rearrreglos moleculares por PCR. El diagnóstico de extensión de enfermedad a testículos y SNC por ecografía y biopsia testicular (en caso de sospecha de infiltración) y punción lumbar y citología de LCR para detectar blastos leucémicos. Los pacientes recibieron tratamiento con HDMTX : 2 gr/m²/dosis, en IC 24 horas por 4 cursos, con rescate LV, hasta que las concentraciones plasmáticas de MTX alcanzaban el punto 0,1 μM. Para valorar la toxicidad aguda inducida por la concentración plasmática de MTX, se utilizaron como indicadores: a) hematológicos: hemoglobina gr%, leucocitos/mm³, neutrófilos segmentados absolutos/mm³, plaquetas/mm³; b) renales : uremia mg%, creatininemia mg%; c) hepáticos : TGO UI/l, TGO UI/l, y d) gastrointestinales : mucositis. **Resultados.** El grado de toxicidad comprobado en los distintos indicadores fue estratificado según Criterios OMS. Se estableció como toxicidad severa e inaceptable los grados III-IV (OMS). Toxicidad grados III-IV: **hematológica:** Hb: 17/4 (13,8/3,25%), leucocitos: 29/22 (23,6/17,8%); NS Absolutos: 25/43 (20,3/34,9%); Rto Plaquetas : 12/18 (10,59/14,6%), respectivamente; **renal** : uremia (III) : 3 (2,43%); **hepática** : TGO (III) : 4 (3,3%), TGP: 11/1 (8.9/0.8%); **gastrointestinal** -mucositis- : 14/5, (11,3/4,0%). **Conclusiones.** Se observó correlación entre dosaje de MTX y toxicidad hematológica, hepática, gastrointestinal. La dosis de MTX influyó en la aparición de efectos tóxicos hematológicos, hepáticos y gastrointestinales. Se contrastaron las variables hematológicas, renales y hepáticas, siendo sus diferencias para la media de muestras relacionadas estadísticamente significativas (p=0,000). No obstante, a pesar de la toxicidad demostrada, se evaluó el impacto de la dosis terapéutica de MTX sobre la sobrevida libre de eventos estimada a 60 meses de seguimiento, la cual fue del 75%.