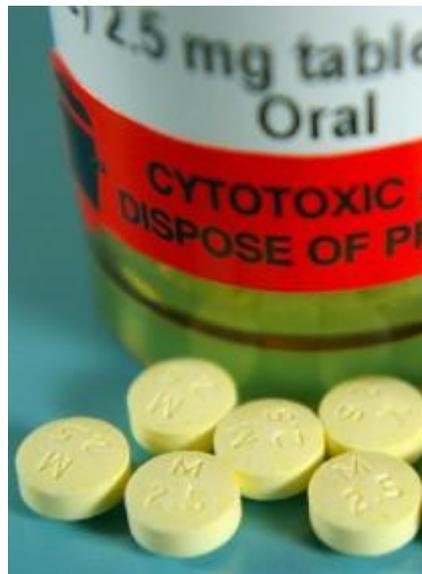


# [Administración de metotrexato]



## [ Módulo ONCOLOGÍA INFANTIL ]

**Autores:**

**Silvia López Iniesta y Lorena Arsenal Cano**

Fecha de elaboración: enero de 2016.

Fecha de consenso e implementación: febrero 2016.

Fecha prevista de revisión: 2 años (o actualización previa relevante).

Nivel de aplicación: R2



El Metrotexate es un fármaco quimioterápico que se utiliza con frecuencia en oncología infantil.

La administración de metotrexato puede realizarse en 4 o en 24 horas. El esquema de administración en 24 horas se incluye dentro de protocolos de LLA y algunos grupos de Linfoma no Hodgkin . La dosis a administrar habitual será de 5 gr/m<sup>2</sup>. El esquema de administración en 4 horas se incluye dentro de protocolos de Linfomas No Hodgkin-B y Osteosarcoma entre otros. La dosis a administrar variará entre 3gr/m<sup>2</sup> y 12gr/m<sup>2</sup>. La dosis de MTX se prepara en farmacia e irá diluida en un volumen para administrar a 125 ml/m<sup>2</sup>/h, según plantilla diseñada al efecto.

Durante la perfusión de metotrexato, si el ph urinario disminuye por debajo de 7, o es superior a 8 (en 2 labstix), se avisará al pediatra para corregir bicarbonato . Si se precisa alcalinización rápida puede administrarse una carga de bicarbonato en dosis de 6 ml/Kg de Bicarbonato sódico 1/6 M en 30-60 minutos. En caso de pH > 8, se disminuye la cantidad de Bicarbonato en 3-5 mEq/L.

La toxicidad del MTX está más en función del tiempo que actúa que de la concentración plasmática alcanzada. Por tanto, es muy importante su administración durante el tiempo previsto para ello, aumentando si se precisa su ritmo de infusión.

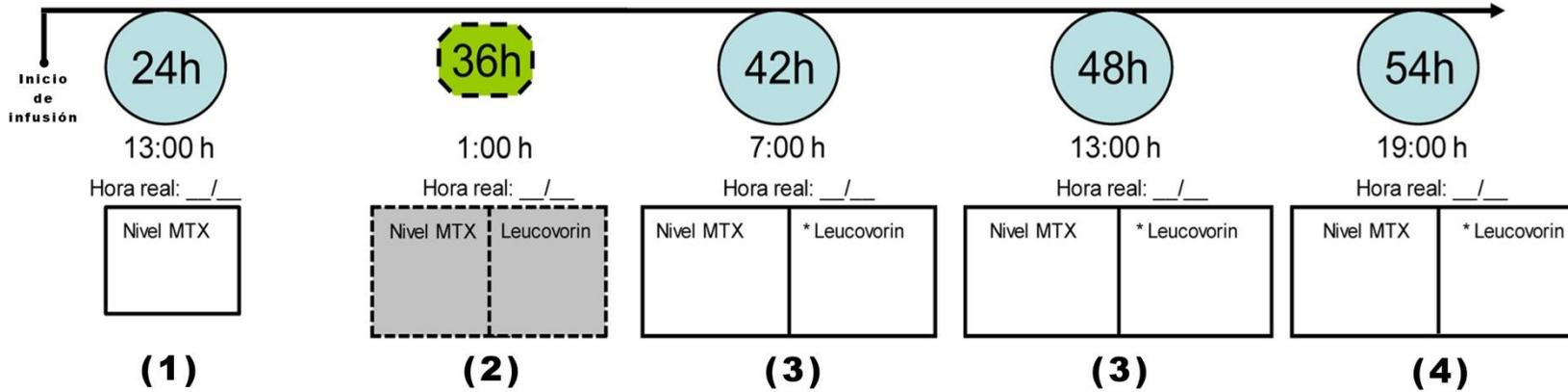
El ácido folínico - leucovorin (lederfolin®) actúa como antídoto para contrarrestar los efectos del MTX. En dosis adecuadas atenúan la toxicidad medular y gastrointestinal del MTX. El leucovorin se transforma en folatos intracelulares que compiten con los poliglutamatos de metotrexato para evitar la inhibición enzimática. Esta maniobra se denomina rescate con ácido folínico, y se utiliza como herramienta terapéutica, a fin de evitar efectos tóxicos indeseables.

Sin embargo, no podemos olvidar, que para ser efectivo, el MTX necesita mantener unos niveles terapéuticos en sangre durante un tiempo determinado. Si empezáramos el rescate antes de lo previsto, o a dosis inadecuadamente altas, estaríamos perdiendo eficacia tumoricida.

Por otra parte, un retraso en su administración, dosis insuficiente, o número de administraciones insuficientes, ocasionaría niveles tóxicos durante un tiempo prolongado, lo que podría producir toxicidades importantes, y en ocasiones, irreversible.



## Monitorización de Metrotexate: administración en 24 horas



**Dosificación de Leucovorin en relación con niveles de MTX ( $\mu\text{mol/l}$ )**

5 (4-5)		75 $\text{mg/m}^2$
4 (3-4)		60 $\text{mg/m}^2$
3 (2-3)		45 $\text{mg/m}^2$
2 (1-2)		30 $\text{mg/m}^2$
1 (0.25-1)		15 $\text{mg/m}^2$
0,25 0 (0-0.25)		NO RESCATE
	24 36 42 48 54 60 66 72 78 84 90 96 horas	

**TABLA 1**

\* Se administran siempre rescates de leucovorin a las 42,48 y 54 h ( dosis 15  $\text{mg/m}^2$ , aumentar si precisa según tabla).

\*\* Leucovorin [mg] = concentración plasmática MTX [ $\mu\text{mol/l}$ ] x peso corporal [kg]



(1)

**Si < 150 µmol/L:** Próximo nivel de Metotrexato (MTX) y rescate con Leucovorin a las 42 h, como indica gráfico

**Si > 150 µmol/L:** Precisa nuevo nivel a las 36 h. Según nivel, se administrará el primer leucovorin de rescate (ver punto 2). . Además forzar diuresis, aumentando la hidratación (166 ml/m<sup>2</sup>/h), seguir alcalinizando orina. Monitorizar constantes y realizar balance. Valorar administración de carboxipeptidasa si cumple criterios

(2)

**Si <3 µmol/L:** Dosis no tóxica, no precisa adelantar rescate. Próximo nivel e inicio de rescate a las 42h según pauta estándar, como indica gráfico

**Si > 3 µmol/L:** Dosis tóxica, precisa rescate de inmediato con leucovorin según fórmula \*\* . Además forzar diuresis, aumentando la hidratación (166 ml/m<sup>2</sup>/h), seguir alcalinizando orina. Monitorizar constantes y realizar balance. Valorar administración de carboxipeptidasa si cumple criterios ( Anexo 1)

(3)

Si a las 42 o 48 horas los niveles se mantuvieran >5 la dosis de leucovorin se calculará en función de la fórmula\*\*. Valorar administración de carboxipeptidasa si cumple criterios ( Anexo 1)

Si a las 42 o 48 horas del inicio de infusión se obtienen niveles de <0.25 µmol/l, no es necesario continuar con monitorización de los mismos (salvo sospecha de 3º espacio), aunque si hay que administrar las dosis correspondientes de leucovorin según pauta estándar

(4)

**Si < 0,25 µmol/L:** Suspender la hiperhidratación y rescates con leucovorin. No precisa más monitorización de niveles salvo sospecha de tercer espacio (ascitis, derrame pleural o pericárdico). En estos casos el MTX puede acumularse en el 3º espacio y liberarse posteriormente a plasma , provocando reaparición de niveles en rango tóxico, por ello requiere monitorización durante 24 horas más (controles cada 12 horas y administración de leucovorin, si precisa, según tabla )

**Si >0.25 umol/L :** Continuar monitorizando niveles cada 6-12 horas (preferiblemente a las 7:00, 13:00 y 19:00 horas) y administrar leucovorin según tabla 1, hasta obtener niveles <0.25 umol/L. Si los niveles se mantuvieran >5 la dosis de leucovorin se calculará en función de la fórmula\*\*. Valorar administración de carboxipeptidasa si cumple criterios (Anexo 1)

(5)

**Si < 5 µmol/L:** Continuar con rescates de leucovorin pautados a las 24,30,36,42 y 48 horas de 15 mg/m<sup>2</sup>, tal y como indica el gráfico. A las 30,36 y 42 horas solo se realizan rescates con leucovorin, el próximo nivel de MTX será a las 48 horas.

**Si > 5 µmol/L :** Debe completarse dosis de leucovorin de 24 horas, ya administrada, según tabla 2. Dicha dosis se mantendrá a las 30,36, 42 y 48 horas. Se repetirán nuevos niveles a las 48 horas. Valorar administración de carboxipeptidasa si cumple criterios ( Anexo 1)

(6)

**Si < 0,2 umol/L :** Fin del tratamiento, no precisa más niveles de MTX ni más dosis de leucovorin.

**Si 0,2 -1 umol/L :** Continuar monitorizando niveles cada 6-12 (preferiblemente a las 7:00, 13:00 y 19:00 horas) y administrar leucovorin hasta obtener niveles <0.2 umol/L

**Si > 1 umol/L:** Administrar leucovorin según tabla 2. Monitorizar niveles a las 68 horas y actuar de nuevo según lo indicado en punto 2. Valorar administración de carboxipeptidasa si cumple criterios

ANEXO 1.

### **CRITERIOS DE ADMINISTRACIÓN DE CARBOXIPEPTIDASA**

- 1) Incremento de la creatinina del 100% o más dentro de las 24 horas tras la administración de MTX
- 2) Concentración de Metotrexato en plasma >10 µmol/, 48 horas después de la administración del MTX

#### **-Efectos adversos**

En menos del 5% de los pacientes puede aparecer un rash o una reacción de hipersensibilidad en las primeras 24-48 horas tras su administración.

#### **-Dosis, vía de administración y reconstitución**

CPG2 se administra por vía intravenosa a la dosis de 50 unidades/kg. Dosis sucesivas son muy raramente necesarias. La CPG2 está disponible en la mayor parte de los países en viales de 1000 unidades (2mg de proteína). Debe ser reconstituido en 1-2ml de cloruro sodico al 0,9 % ó en agua destilada y administrada en 3-5 minutos.

#### **-Farmacocinética y farmacodinámica**

La CPG2 reduce los niveles de MTX en el cuerpo en un 98% en 15 minutos. La GPG2 se elimina completamente del organismo en 8 horas

#### **- Disponibilidad**

La petición se realizará a través de nuestra Farmacia hospitalaria

Dado el elevado costo del producto y que su biodisponibilidad es sólo de 3 meses, se están haciendo gestiones para su almacenamiento en 2 o 3 farmacias hospitalarias distribuidas geográficamente de modo estratégico.

Entre tanto, ante cualquier necesidad, ponerse en contacto con la Farmacia del Hospital La Paz o con el representante en España del producto

Manuel Lherminier, PhD PROTHERICS Calle Javier del Quinto, 10. 28043.MADRID  
Tel: 915030669 Móvil: 655832991. E-mail: [manuel.lherminier@protherics.com](mailto:manuel.lherminier@protherics.com) Web: [www.protherics.com](http://www.protherics.com)

