



Farmacocinética del metotrexato y su combinación con arabinósido de citosina en niños con leucemia linfoblástica aguda

Guipson Dhaity-Dhaity,* Patricia Núñez-Zárate,* María Dolores Mejía-López,** Gustavo Melo-Guzmán,**
Guipson Dhaity-Nuñez,**** Jean Patric Dhaity-Nuñez****

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tipo de cáncer que afecta a las células multipotentes de la sangre y de acuerdo con el cuadro clínico varía de aguda a crónica. La mayoría de los casos se presenta en niños a quienes se les deben aplicar tratamientos agresivos, los cuales pueden provocar problemas sistémicos debido a que la mayoría de las drogas usadas tienen una vida media prolongada, además de que son sustancias que afectan a todas las células que se encuentran en frecuente cambio o regeneración, con lo que órganos como hígado y riñón pueden verse comprometidos dando como resultado enfermedades o cuadros clínicos adicionales que perjudican aún más la salud de los pacientes. **Objetivo:** El presente estudio tuvo como objetivo dilucidar la eficacia del tratamiento de metotrexato (Mtr) a dosis altas y su combinación con arabinósido de citosina (ArC), así como la vida media del fármaco en niños con LLA. **Resultados:** Los resultados obtenidos no aportan evidencia de que exista diferencia entre la aplicación del Mtx, ya sea como único tratamiento o en combinación con ArC y el tiempo de vida media en ambos tratamientos parece ser el mismo. **Conclusión:** El tratamiento de Mtx y su combinación con ArC tienen el mismo efecto en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, por lo que cualquiera de estos tratamientos causará los mismos efectos tóxicos no deseados en los pacientes, ya que el tiempo de vida media y los efectos adversos del fármaco son iguales.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, metotrexato, arabinósido de citosina.

ABSTRACT

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL), is a type of cancer that affects the multipotent cells of the blood and according to the clinical picture varies from acute to chronic. Most cases occur in children to whom aggressive treatments should be applied, which can cause systemic problems because most of the drugs used have a long half-life, in addition to being substances that affect all cells that are frequently changing or regeneration, so that organs such as liver and kidney can be compromised resulting in additional diseases or clinical conditions that further harm the health of patients. **Objective:** The present study aimed to elucidate the efficacy of high-dose treatment of methotrexate (Mtr) and its combination with cytosine arabinoside (ArC), as well as the half-life of the drug in children with ALL. **Results:** The results obtained do not provide evidence that there is a difference between the application of Mtx either as a single treatment or in combination with ArC and the half-life in both treatments appears to be the same. **Conclusion:** The treatment of Mtx and its combination with ArC have the same effect in the treatment of acute lymphoblastic leukemia, so any of these treatments will cause the same unwanted toxic effects in patients, as the half-life and adverse effects of the drug are the same.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, methotrexate, cytosine arabinoside.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas de tipo maligno, las cuales afectan los glóbulos blancos (linfocitos) y cuya función es prevenir y controlar las enfermedades infecciosas. Esta patología

* Servicio Neurocirugía, Centro Médico de Toluca.

** Servicio de Hematología del Hospital del Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

*** Servicio de Neurocirugía, Hospital Juárez de México.

**** Clínica Santa María Lerma, Estado de México.

Recibido: 07/05/2018. Aceptado para publicación: 05/08/2018.



se caracteriza por la proliferación y expansión clonal de células linfoides inmaduras y la infiltración de éstas hacia la médula ósea y otros tejidos extramedulares.^{1,2}

Este tipo de enfermedades se debe a mutaciones somáticas de las células multipotentes de la sangre y de acuerdo con el tipo celular afectado (líneas mieloide o línea linfóide) la evolución del cuadro clínico puede variar de agudo, conduciendo al paciente a una muerte rápida o crónica, las cuales se desarrollan con lentitud. El problema oncológico principal en niños menores de 15 años es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la cual representa 76% de los casos con diagnóstico de leucemia y 25% de las neoplasias en esta población. Este padecimiento puede presentarse en pacientes menores de 20 años (60%) y es más frecuente en varones, con una elevada tasa de incidencia en hispanos, seguida de razas caucásicas y afroamericanos.³

Existen diferentes tipos de terapia para el control y/o cura de este tipo de neoplasias; sin embargo, los nuevos protocolos terapéuticos incluyen tres etapas fundamentales: *inducción/remisión* en la que se busca provocar la muerte celular del tejido neoplásico, *consolidación/intensificación* con la que se pretende eliminar o remover el remanente de células dañadas y *mantenimiento* que busca prevenir posibles recaídas a través del monitoreo de la neoformación y aparición de nuevas células neoplásicas. Los tratamientos más utilizados en cualquiera de estas etapas han sido: quimioterapia, trasplante de células madre, radioterapia y terapia focalizada.⁴ Este último tipo de tratamiento consiste en la utilización de medicamentos destinados a la muerte específica de las células carcinogénicas sin dañar las células normales.^{2,5,6}

Una de las principales limitantes en el tratamiento de la LLA es la baja permeabilidad de la barrera hema-toencefálica, la cual ocasiona que una gran cantidad de sustancias útiles en el tratamiento no tengan los efectos terapéuticos esperados debido a la mala difusión de los fármacos desde el plasma hacia el líquido cefalorraquídeo. Existen alternativas que permiten una adecuada dosificación de los antimetabolitos⁷ como la inyección intratecal-triple [metotrexato (15 mg/m²), hidrocortisona (6 mg/m²) y arabinósido de citosina (36 mg/m²)] y la perfusión intravenosa de dosis altas de metotrexato (500 mg/m²/SC) con la que se logran concentraciones terapéuticas adecuadas en el LCR.^{7,8} Este último tratamiento es el más eficaz en pacientes que han desarrollado leucemia meníngea debido a que se logra mantener la concentración terapéutica del fármaco por más tiempo.⁴

En las dos últimas décadas se han reportado grandes progresos en el tratamiento de la LLA con el uso de

quimioterapia y terapia focalizada con antimetabolitos [sustancias que interfieren con la formación de moléculas clave en la reproducción celular] como la 6-mercaptopurina (6MP) y el metotrexato (Mtx). Este último se ha utilizado vía endovenosa o intracraneal para reemplazar la radioterapia craneal en el tratamiento y profilaxis de las leucemias con infiltración hacia el sistema nervioso central (SNC).⁹ En estos esquemas de tratamiento el pronóstico es generalmente favorable; sin embargo, resulta poco útil si no se aplica junto con la profilaxis del sistema SNC, con la cual se ha logrado la cura de hasta 70% de los pacientes.¹⁰

Pese a sus efectos benéficos los antimetabolitos presentan efectos adversos que, aunque son reversibles, pueden afectar de forma severa el sistema nervioso central, el hígado, el riñón, los pulmones, las mucosas y la hematopoyesis,^{4,10} por lo que resulta necesario administrar drogas que ayuden a la difusión y/o eliminación del antimetabolito. A dichas sustancias se les conoce como sistemas de recuperación, los cuales previenen del daño e incrementan la difusión (de 20 a 40% de la concentración plasmática) de los antimetabolitos hacia el líquido cefalorraquídeo, permitiendo que el fármaco llegue hasta los linfocitos dañados.⁵ Estos sistemas consisten en el uso de sustancias sinérgicas, como el ácido fólico,¹¹ el 6MP y el arabinósido de citosina, los cuales administrados de 30 a 40 horas después de la administración de metotrexato incrementan la posibilidad de cura.

Si bien es cierto que la eficacia del metotrexato intravenoso o intratecal ha sido demostrada en el tratamiento y la profilaxis de la leucemia con infiltración al SNC, es necesario el estudio de las consecuencias de este fármaco a mediano, corto y largo plazo. Sumado a lo anterior existen estudios sobre la difusión de la droga con múltiples esquemas de tratamiento (sola o combinada) en pacientes con LLA de bajo riesgo; sin embargo, la información en pacientes de alto riesgo es escasa. Por tal motivo, el presente estudio pretende indagar acerca de la eficacia, difusión y toxicidad del metotrexato, solo o en combinación con el arabinósido de citosina, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo con la finalidad de ofrecer alternativas terapéuticas a pacientes que tienen pocas posibilidades de sobrevivir.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en seis niños (de seis a 11 años de edad) con diagnóstico (confirmado por estudios de médula ósea) de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, quienes además presentaron alguna de las siguientes alteraciones: conteo leucocitario de $\geq 50,000$, infiltración

de células linfocitarias clonales en sistema nervioso central y extramedular, con masa mediastinal o inmunofenotipos maduros de la estirpe B o T. Es importante mencionar que el programa terapéutico de los pacientes antes del estudio consistía en dosis altas de metotrexato (500 mg).

Todos los procedimientos realizados durante el desarrollo de la fase experimental se llevaron a cabo en el Departamento de Hematología del Hospital para el Niño de la Secretaría de Salud en la Ciudad de Toluca, Estado de México.

Desarrollo de la fase experimental

Se realizó valoración clínica, examen físico general y estudios de laboratorio a los pacientes (24 horas antes de iniciar el ensayo) para confirmar que se encontraban en condiciones de salud adecuadas para el estudio (buena condición corporal y sin diagnóstico de otras patologías).

Los pacientes fueron hospitalizados 12 horas antes de iniciar el tratamiento. Se les aplicó sistema de hiperhidratación endovenosa con solución de bicarbonato (40-50 mEq/L) 3,000 mL/m², SC/día y sodio (60 mEq/L/m²/día). Durante el experimento se mantuvo la diuresis entre 80 y 120 mL/m²/hora, con un pH de 7 a 7.5 y una densidad ≤ 1.012 en la orina.

Tratamientos

Esquema metotrexato (Mtx). Consistió en la perfusión (con bomba de infusión) de 400 mg/m² de superficie corporal (SC) de metotrexato/durante 24 horas. El fármaco se administró seguido de 150 mL de una solución de glucosa al 5% (1600 mg/m²). Administración intratecal de metotrexato (15 mg/m²), hidrocortisona (6 mg/m²) y arabinósido de citosina (36 mg/m²) a seis horas del inicio el tratamiento.

Esquema metotrexato más arabinósido de citosina (Mtx + ArC). A 12 horas del inicio del esquema A se perfundió vía endovenosa 1 g/m² arabinósido de citosina en solución glucosas 5% durante cuatro horas. Se dejó un periodo de lavado de cuatro semanas entre tratamiento.

Recuperación del metotrexato: Se administró 30 mg/m² ácido fólico por vía endovenosa a las 30, 33, 36, 39, 41 y 44 horas del inicio del tratamiento.

Obtención de las muestras de sangre

Para la obtención de las muestras de sangre se canalizó la vena radial del antebrazo derecho dejándola

permeable durante el experimento para evitar daño del vaso sanguíneo. Las muestras se colectaron a razón de 1.5 mL a las cero, 30, 32, 36, 42, 46 y 54 horas, se centrifugaron a 3,000 rpm y se almacenaron a menos 20 °C para su posterior análisis.

Determinación del metotrexato en plasma

La determinación de la concentración del metotrexato se realizó mediante polarización de inmunofluorescencia con el equipo TDX (*Therapeutic Drug X*) marca Abbott. Se realizó curva de calibración del metotrexato (de 0.0 a 1 μ M). Se construyeron curvas de decaimiento de la transformación logarítmica (Ln) de la concentración de metotrexato plasmático en función del tiempo, empleando el programa de regresión lineal, lo que permite obtener los parámetros farmacocinéticos de cada paciente.

Análisis estadístico

Los resultados se reportan como la media \pm desviación estándar. La diferencia de los promedios se realizó con prueba de «t» de Student. El análisis de la toxicidad se realizó con prueba exacta de Fisher-Evans.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos (Cuadro 1) muestran una marcada disminución en el conteo de las células sanguíneas de la línea blanca: leucocitos (80% y 41.93%) y neutrófilos (38.6% y 57%), así como en el conteo plaquetario (12.5% y 14.3%) en pacientes tratados con metotrexato y su combinación con arabinósido de citosina, respectivamente. Por otro lado, los parámetros indicadores de daño hepático como creatinina (33.3% y 18.6%) y bilirrubina total (22% y 21.5%) se incrementan con el uso de ambos tratamientos. La hemoglobina aumenta (0.8%) con el tratamiento Mtx y disminuye (6.45%) cuando se usa Mtx en combinación con ArC.

Respecto a la cinética plasmática y eliminación del metotrexato puede observarse que el estado estacionario (22.16%) y el tiempo de vida media del fármaco (62.7%) disminuye cuando el metotrexato se usa en combinación con arabinósido de citosina, mientras que la constante de eliminación incrementa en 66.6% con el uso de este tratamiento (Cuadro 2). Asimismo, la concentración plasmática del fármaco va disminuyendo con el tiempo en ambos tratamientos (Cuadro 3) y se encuentra a mayor concentración (33.3%) en el líquido cefalorraquídeo cuando se combina con el ArC.



Cuadro 1. Parámetros hematológicos de niños con leucemia linfoblástica aguda antes y después de los tratamientos con metotrexato (Mtx), solo o en combinación con arabinósido de citosina (Mtx + ArC).

	Valor de referencia	Pretatramiento		Postratamiento	
		Mtx	Mtx ± Arc	Mtx	Mtx ± ArC
Hemoglobina (%)	12.0-18.0	12.4 ± 1.09	12.4 ± 1.1	12.5 ± 1.6	11.6 ± 0.9
Leucocitos × 10 ³ µmol/L	4.5-11	12.4 ± 1.1	3.1 ± 3.1	2.5 ± 0.7	1.8 ± 0.4
Neutrófilos × 10 ³ µmol/L	1.8-7.7	1.9 ± 0.5	2 ± 1.7	1.2 ± 0.8	0.8 ± 0.3
Plaquetas × 10 ³	150-450	368	373	322	320
Bilirrubina total (mg/dL)	20,862-148,375	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.5	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.5
Creatinina (mg/dL)	24,650-95,750	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.9

n = 6.

Cuadro 2. Concentración de metotrexato (µM) en estado estacionario (Css), vida media (T_{1/2}) y constante de eliminación (B) en plasma de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con metotrexato (Mtx), solo o en combinación con arabinósido de citosina (Mtx + ArC).

Concentración	Mtx			Mtx + AraC		
	Css (µM)	T _{1/2} (h)	B	Css (µM)	T _{1/2} (h)	B
Promedio	21.5 ± 3.6	8.3 ± 11.4	0.2 ± 0.1	17.6 ± 8.2	5.1 ± 3.6	0.3 ± 0.2
Máxima	26.2	31.5	0.3	24.4	12.1	0.6
Concentración	17.5	2.4	0.0	4.2	2.1	0.1

n = 6.

Cuadro 3. Concentración de metotrexato (µM) en plasma, líquido cefalorraquídeo (LCR) y porcentaje del índice LCR/plasma (LCR/P) de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con metotrexato (Mtx), solo o en combinación con arabinósido de citosina (Mtx + ArC).

	Plasma		LCR	% LCR/P
	6 horas	12 horas	6 horas	
Mtx	28.7 ± 2.2	16.7 ± 3.5	0.3 ± 0.2	1.1 ± 0.8
Mtx + AraC	25.7 ± 6.4	17.5 ± 10.5	0.4 ± 0.2	1.6 ± 0.9

En el cuadro 4 se presentan algunos parámetros indicadores de toxicidad, puede observarse que la toxicidad es menor cuando se combina el metotrexato con ArC.

Al analizar la curva de decaimiento de la concentración plasmática del metotrexato (Figura 1) no se encontró diferencia entre tratamientos. En las figuras 1 y 2 se observa que la concentración del fármaco a las seis horas ha disminuido hasta en 58% (16.7 µM) cuando se utiliza únicamente el Mtx y en 68% (17.5 µM) cuando se utiliza en combinación con ArC.

DISCUSIÓN

El metotrexato (aminopterina, ácido 4-amino N10-metilpteriloil-glutámico) es una de las drogas más usadas en el tratamiento de la leucemia, el linfoma y otros tumores sólidos en niños.¹² En los protocolos terapéuticos utilizados no existe un consenso acerca de cuál es la dosis adecuada para el tratamiento de la leucemia; sin embargo, se sabe que a dosis altas se tienen mejores resultados.

Uno de los principales problemas que existen con el uso de este antimetabolito, son los efectos tóxicos que tiene en los tejidos sanos, efectos derivados de la concentración plasmática permanentemente alta del fármaco. Se sabe que la manifestación de los signos y síntomas clínicos puede ser aguda (primeras 24 horas), subaguda (hasta 10 días postratamiento) o crónica (semanas o meses después del tratamiento).¹³ Por lo que se requiere el uso de otras sustancias, llamadas de recuperación, para disminuir la concentración plasmática del fármaco con el fin de limitar los daños y reducir el riesgo. Una de las sustancias de mayor uso para este fin es el ácido folínico y el arabinósido de citosina, los cuales ayudan a disminuir las concentraciones del metotrexato en plasma.

Pese a los reportes sobre el bajo riesgo del uso del metotrexato en pacientes menores de 10 años de edad,¹⁴ en el presente estudio puede observarse la manifestación

clínica de algunos parámetros de toxicidad aguda como vómito, infecciones, anemia en 16% de los casos y mucositis (33%) cuando se administra metotrexato como único tratamiento. Además de estos hallazgos también se han descrito como signos de toxicidad alopecia, fotosensibilidad, conjuntivitis, pancitopenia e inmunosupresión.¹⁵ La literatura señala que la mayoría de los efectos secundarios desaparecen después de finalizar el tratamiento.¹⁶ Por otro lado, los parámetros sanguíneos se ven seriamente afectados en ambos tratamientos; el conteo de linfocitos disminuye 80% en el caso de Mtx y 85.6 cuando se combina con ArC, en ambos casos las cifras son $< 1.8 \times 10^3 \mu\text{mol/L}$ (límite inferior), mientras que los neutrófilos se mantienen casi igual al valor inicial en ambos esquemas. Los reportes que se tienen del bajo recuento sanguíneo con el uso del metotrexato de forma aguda indican que esta situación puede durar semanas.

Estudios realizados por Krance et al.¹⁷ en los que se utilizó la combinación de metotrexato y arabinósido de citosina en 450 niños, a quienes también se les administró el tratamiento intratecal [metotrexato (15 mg/m^2), hidrocortisona (6 mg/m^2) y arabinósido de citosina (36 mg/m^2)], se observó que sólo 4% de los pacientes desarrolló leucemia meníngea, un problema común en sujetos en quienes el fármaco no difunde eficientemente hacia el líquido cefalorraquídeo y la concentración terapéutica es baja e inadecuada.

Uno de los parámetros que debe considerarse para evaluar la toxicidad de los fármacos es el daño que éstos pueden causar a hígado y riñón.^{18,19} Estudios realizados

Cuadro 4. Frecuencia (%) de la presentación de signos clínicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con metotrexato (Mtx), solo o en combinación con arabinósido de citosina (Mtx + ArC).

Signo clínico	Mtx	Mtx + AraC
Vómitos	16	0
Infección	16	0
Anemia	16	0
Mucositis	33	0

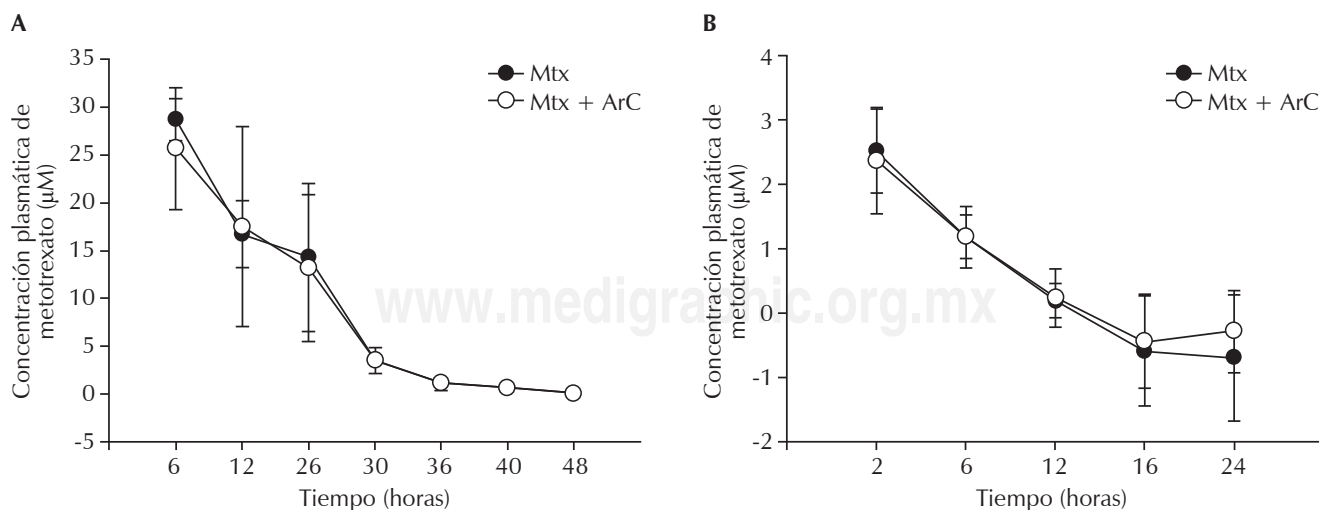


Figura 1. Concentración de metotrexato (μM) (**A**) y transformación logarítmica (**B**) en plasma de niños con leucemia linfoblástica aguda, tratados con metotrexato (Mtx), solo o en combinación con arabinósido de citosina (Mtx + ArC). $n = 6$.

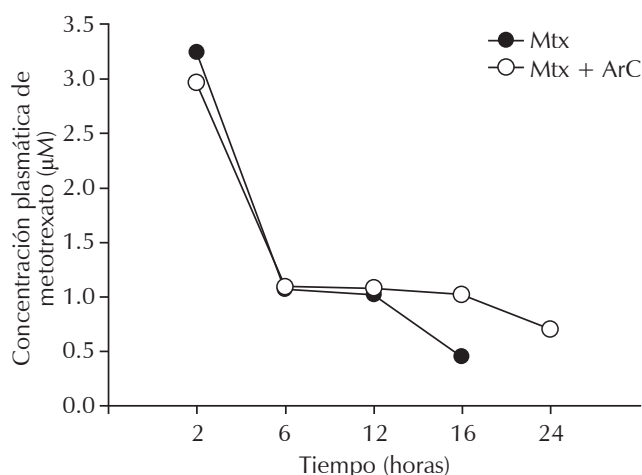


Figura 2. Curva de decaimiento de la concentración de metotrexato en plasma de niños con leucemia linfoblástica aguda, tratados con metotrexato (Mtx) solo o en combinación con arabinósido de citosina (Mtx + ArC). $n = 6$.

por Momparler RL (2014) señalan que este fármaco puede causar nefrotoxicidad, hepatotoxicidad (necrosis y fibrosis) y leucoencefalomalasia.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que el índice de la concentración P/LCR es de 0.011 durante el tratamiento con el Mtx y de 0.015 cuando se combina con ArC, lo que significa que la permeabilidad de la droga es mayor cuando el Mtx se usa en combinación con ArC. Una de las principales dificultades en el tratamiento de LLA es la mala difusión de los fármacos a través de la barrera hematoencefálica.^{2,5} Además de lo anterior, el análisis de los datos reporta en 80% de los casos estudiados que el tiempo de vida media del fármaco en el plasma es de aproximadamente seis horas, con concentraciones ($< 20 \mu\text{M}$) consideradas no tóxicas (Figura 1). En estudios realizados por Evans et al.²⁰ en los que se administró ácido folínico como sistema de recuperación del metotrexato, se observa que las concentraciones séricas del fármaco $> 16 \mu\text{M}$ a las 24 horas representan menor posibilidad de recaída de los pacientes. La literatura señala que la vida media del fármaco va de dos a 26 horas.²¹⁻²³ En este estudio se logró mantener esta concentración durante un periodo de hasta 20 horas (de seis a 12 horas de inicio del tratamiento) (Figura 1), con baja toxicidad en ambos esquemas de tratamiento.

Existen reportes²⁴ de pacientes con tratamiento de Mtx en los que se ha observado que una rápida aclaración plasmática del fármaco ($> 83 \text{ mL/min/m}^2$) aumenta la probabilidad de recaída. Lo anterior indica que la concentración sérica del fármaco es un factor importante en

la recuperación del paciente. De lo anterior puede concluirse que a mayor concentración sérica del fármaco en un periodo más prolongado se tendrá un mejor pronóstico de sobrevida. Los datos del presente estudio muestran que la concentración plasmática del Mtx disminuye (75 %) a seis horas de iniciada la perfusión del ArC, con lo que las concentraciones promedio en ambos tratamientos se encuentran por debajo de $3.5 \mu\text{M}$, lo que disminuye la toxicidad e incrementa la eficacia de la terapia con Mtx. Este fenómeno se corrobora con el análisis de los parámetros indicadores de toxicidad, cuyo tratamiento de Mtx + ArC tiene menor incidencia de signos y síntomas clínicos (Cuadro 4).

Al estudiar la cinética del Mtx puede observarse que existen dos vías de eliminación: la rápida, cuando la vida media del fármaco es menor de 10 y la lenta, cuando es mayor de 10 horas.²⁵ Es evidente que en el presente estudio ambas vías están presentes (Figura 2) con una disminución de 3.5 a 1 mM (Mtx) y de 3 a 1 mM (Mtx + ArC) en la vía rápida (de dos a seis horas) y lenta con una concentración sostenida (1 mM) en las siguientes seis horas en ambos tratamientos. El abatimiento de la concentración farmacológica en el tratamiento con Mtx (0.5 mM) y Mtx + ArC (0.75 mM) se observó a 16 y 24 horas después de iniciado el tratamiento. De lo anterior puede concluirse que la concentración del fármaco se mantiene por menos tiempo cuando éste se usa sin agregar el ArC.

Con la información obtenida en el presente estudio puede afirmarse que la combinación de metotrexato y arabinósido de citosina es una buena elección en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, ya que disminuye la toxicidad e incrementa el tiempo de permanencia del fármaco en el plasma con concentraciones compatibles y con una buena difusión al SNC.

REFERENCIAS

1. Mejía-Arangur JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Farfán-Canto JM, Ortíz-Fernández A, et al. Incidence trends of acute leukemia among the children of Mexico City: 1982-1991. Arch Med Res 2006; 27(2): 223-7.
2. Bleyer WA, Coccia PF, Sather HN, Level C, Lukens J, Niebrugge DJ, et al. Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen. J Clin Oncol 1983; 1(5): 317-25.
3. Schlieben S, Borkhardt A, Reinisch I, Ritterbach J, Janssen JW, Ratei R, et al. Incidence and clinical outcome of children with BCR/ABL positive acute lymphoblastic leukemia therapy trials ALL-13 BM-90 and Co ALL-05-92. Leukemia. 1996; 10(6): 957-63.
4. Freeman AI, Weinberg V, Brecher ML, Jones B, Glickman AS, Sinks LF, et al. Comparison of intermediate-dose metotrexate with cranial

- irradiation for the post-induction treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *N Engl J Med* 1983; 308(9): 477-84.
5. Pinkel D, Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 2004; 84(2): 355-66.
6. Cadman ED, Eiferman F. Mechanism of synergistic cell killing when methotrexate precedes cytosine arabinoside: study of L1210 and human leukemic cells. *J Clin Invest* 1979; 64(3): 788-97.
7. Rivera GK. Advances in therapy for childhood non-b lymphoblastic leukemia. *Bailliere's Clin Haematol* 1994; 7(2): 273-98.
8. Ochs JJ. Neurotoxicity due to central nervous system therapy for childhood leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11(1): 93-105.
9. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008; 9(3): 257-68.
10. Niemeyer CM, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Clavell LA, Blattner SR, et al. Low-doses versus high-dose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia (Protocol 81-01 update). *Blood* 1991; 78(10): 2514-9.
11. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, Donnelly MJ, Gilliland DG, Tarbell NJ, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997; 80(12): 2285-95.
12. García HI, Rey GC, Concha TA, Arcos SM, Mayordomo CJ. Neurotoxicidad subaguda letal por metotrexato intratecal. *Bol Pediatr* 2012; 52: 37-42.
13. De Braganca KC, Packer RJ. Neurotoxicity of chemotherapeutic and biologic agents in children with cancer. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8(2): 114-22.
14. Shuper A, Stark B, Kornreich L, Cohen IJ, Aviner S, Steinmetz A, et al. Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol* 2000; 15(9): 573-80.
15. Momparler RL. A model for the chemotherapy of acute leukemia with 1-β-D arabinofuranocytosine. *Cancer Res* 1974; 34: 1775-87.
16. Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Eng J Med* 1977; 297(12): 630-4.
17. Krance RA, Newman EM, Ravinadrath, Harris MB, Brecher M, Wimmer R, et al. A pilot study of intermediate-dose methotrexate and cytosine arabinoside, "spread-out" or "up-front", in continuation therapy for childhood non-T, non-B acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 1991; 67(3): 550-6.
18. Lippens RJ. Metotrexate. Pharmacology and pharmacokinetics. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6(4): 379-95.
19. Lippens RJ. Methotrexate use in pediatric chemotherapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 6(4): 397-413.
20. Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, Dodge R, Look AT, Bowman WP, et al. Clinical Pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314(8): 417-77.
21. Taketomo CK, Hurlburt HJ, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. Lexi-Comp, USA, 2000.
22. Herzig RH, Herzig GP, Wolff SN, Hines JD, Fay JW, Phillips GL. Central nervous system effects of high dose cytosine arabinoside. *Semin Oncol* 1987; 14(2 Suppl 1): 21-4.
23. Frei E 3rd, Bickers JN, Hewlett JS, Lane M, Leary WV, Talley RW. Dose schedule and anti tumor studies of arabinosyl cytosine. *Cancer Res* 1969; 29(7): 1325-32.
24. Buchholz B, Free E, Eisenbarth, et al. Time course of methotrexate polyglutamate formation and degradation in the pre b leukemia cell line malm & in lymphoblast from children with leukemia. *Eur J Cancer* 2006; 32(12): 2101-7.
25. Lares-Asseff I, Paredes R, Taboada C, Cravioto J, Velázquez M, Roldán RM y cols. Farmacocinética del metotrexato en niños con leucemia aguda linfoblástica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45(10): 671-80.

Solicitud de sobretiros:

Guipson Dhaity Dhaity
Calle Pedro Ascencio Pte. Núm. 427 int. 210,
Col. Barrio de San Mateo Metepec, C.P. 52140,
Estado de México.
Tel: 7224380377
Correo electrónico: dhaityd@hotmail.com