

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE METROTEXATE A PACIENTES
ADULTOS ONCOLÓGICOS DE LA FLV BAJO LA APLICACIÓN DE UN
MODELO FARMACOCINÉTICO Y FARMACODINAMICO**

Ana María Realpe Ramos

Universidad Icesi

Facultad de ciencias naturales, departamento de química farmacéutica

Santiago de Cali, Valle del Cauca

2018

**SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE METROTEXATE A PACIENTES
ADULTOS ONCOLÓGICOS DE LA FLV BAJO LA APLICACIÓN DE UN
MODELO FARMACOCINÉTICO Y FARMACODINAMICO**

Trabajo de grado para optar el título de pregrado en Química Farmacéutica

Tutor de investigación: José Antonio García Pretelt

Cotutor de investigación: John Jairo Echeverry

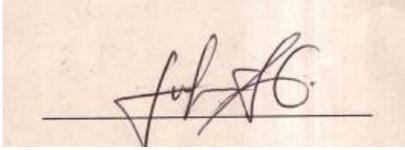
Universidad Icesi

Facultad de Ciencias Naturales, Departamento de Química Farmacéutica

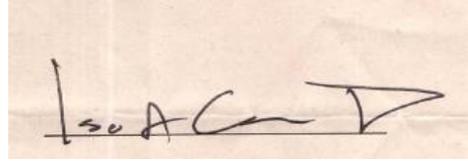
Santiago de Cali, Valle del Cauca

2018

Aprobado por:

A handwritten signature in black ink on a light brown background. The signature is stylized and appears to read 'Julio A. G. O.' with a horizontal line underneath.

Julián Arbey Gonzales Ospina
Evaluador

A handwritten signature in black ink on a light brown background. The signature is stylized and appears to read 'José Antonio García Pretelt' with a horizontal line underneath.

José Antonio García Pretelt
Tutor del proyecto

A handwritten signature in black ink on a light brown background. The signature is stylized and appears to read 'John Jairo Echeverry' with a horizontal line underneath.

John Jairo Echeverry
Cotutor del proyecto

Santiago de Cali, Noviembre de 2018

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar gracias a Dios por haberme permitido llegar a la cima de esta carrera, por concederme sabiduría y esperanza en los momentos más difíciles

Doy gracias a mi madre Adriana Ramos y a mi padre Ismael Realpe por su amor incondicional y apoyo desde el inicio hasta el final.

Gracias a mi tutor José Antonio García y cotutor John Jairo Echeverry, gracias por su apoyo, sus consejos su paciencia y sobre todo gracias por creer en mí.

Agradezco a la fundación valle del Lili por permitirme culminar esta etapa en su institución en especial a Andrea parada y al personal de educación asistencial.

Agradezco a José Alejandro Trullo por su amistad incondicional, apoyo y colaboración durante toda mi carrera.

Agradezco a Cristian Alejandro Lombo por su cariño, su comprensión y apoyo incondicional en la última etapa de mi carrera.

Tabla de Contenido

RESUMEN.....	11
SUMMARY.....	13
1. INTRODUCCIÓN.....	14
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.....	16
2.1 Planteamiento del problema	16
2.2 Marco teórico.....	17
2.2.1 Cáncer.....	17
2.2.2 Metotrexate	17
2.2.3 Modelos Farmacocinéticos y farmacodinámicos.....	18
2.2.4 Reacciones adversas a medicamentos.....	19
2.2.5 Clasificación de las RAM.....	19
2.2.6 Según la causalidad:.....	20
2.3 Objetivos.....	22
2.3.1 Objetivo general	22
2.3.2 Objetivos específicos	22
2.4 Metodología propuesta	22
2.4.1 Diseño del estudio.....	22
2.4.2 Ámbito de estudio.....	22
2.4.3 Criterios de inclusión	22
2.4.4 Criterios de exclusión	23
2.4.5 Recolección de datos	23
2.4.6 Revisión de las historias clínicas sistematizadas	23
2.4.7 Monitorización de metotrexate	23
2.4.8 Ecuaciones que describen el modelo farmacocinético.....	23
2.4.9 Aclaramiento de creatinina.....	24

2.4.10	Aclaramiento de metotrexate	24
2.4.11	Tiempos de muestreo	24
2.4.12	Concentración plasmática de metotrexate a las 24 horas	25
2.4.13	Concentración plasmática de metotrexate a las 48 horas	25
2.4.14	Concentración plasmática de metotrexate a las 72 horas	26
2.4.15	Volumen de distribución.....	27
2.4.16	AUC	27
2.4.17	Clasificación de las RAM	27
2.4.18	Análisis estadístico	28
2.4.19	Desviación estándar	28
2.4.20	Coeficiente de variación.....	28
2.4.21	Prueba de correlación de Pearson.....	28
2.5	RESULTADOS	30
2.5.1	Características de la población de estudio.....	30
2.5.2	Monitorización de metotrexate	30
2.5.3	Características clínicas de la población de estudio.....	35
2.5.4	Reacciones adversas identificadas en los pacientes oncológicos	38
2.5.5	Incidencia total de las reacciones adversas	39
2.5.6	Incidencia de mucositis	39
2.5.7	Incidencia de náuseas:.....	39
2.5.8	Incidencia de elevación de transaminasas.....	39
2.6	DISCUSIÓN.....	40
2.7	CONCLUSIONES	48
2.8	RECOMENDACIONES.....	50
	BIBLIOGRAFÍA.....	51
	ANEXOS.....	56

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las RAM	28
Tabla 2. Perfil antropométrico y demográfico de los pacientes incluidos durante el estudio.	30
Tabla 3. Concentraciones plasmáticas experimentales medidas a las 24, 48 y 72 horas.....	30
Tabla 4. Concentración plasmática promedio experimental a las 24,48 y 72 horas.	31
Tabla 5. Concentraciones plasmáticas teóricas a partir del modelo farmacocinético a las 24, 48 y 72 horas.....	31
Tabla 6. Concentración plasmática promedio teórica a las 24, 48 y 72 horas.....	32
Tabla 7. Análisis de varianza.....	33
Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos determinados a partir del modelo PK/PD correspondientes a la población de estudio	34
Tabla 9. Media de los parámetros farmacocinéticos correspondientes a la población de estudio	34
Tabla 10. Causalidad de las RAM	38

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo de Naranjo	56
Anexo 2. Variables de estudio.....	57
Anexo 3. Certificado de NIH.....	78
Anexo 4. Certificado de buenas prácticas clínicas	80
Anexo 5. Carta de aprobación del comité de ética de la Fundación Valle del Lili ..	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de la concentración plasmática experimental da cada uno de los pacientes estudiados.....	31
Figura 2. Evolución de la concentración plasmática teórica da cada uno de los pacientes estudiados	32
Figura 3. Nivel plasmático medio teórico de MTX vs. Nivel plasmático medio experimental a las 24,48 y 72 horas.	33
Figura 4. Creatinina sérica inicial de la población de estudio.....	37
Figura 5. Esquema de monitorización de metotrexate con Leucovorin a partir de un modelo PK/PD	46

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Distribución del índice de masa corporal.....	35
Gráfico 2. Diagnósticos por sistema	35
Gráfico 3. Comorbilidades	36
Gráfico 4. Clasificación de gravedad o severidad mediante APACHE II.....	36
Gráfico 5. Clasificación de gravedad o severidad mediante SOFA.....	37
Gráfico 6. Reacciones adversas gastrointestinales, dermatológicas y hepáticas .	38

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por una división incontrolada de células desdiferenciadas capaces de formar masas de tejidos, denominados tumores; estos pueden diseminarse e invadir partes sanas del cuerpo ocasionando metástasis la cual es una condición crítica y difícil de tratar en el paciente. El tratamiento de primera opción es la quimioterapia antineoplásica, que emplea fármacos con actividad citotóxica e inmunosupresora, este grupo de agentes tiene como objetivo ralentizar o detener la proliferación y crecimiento de las células cancerosas. Aunque los fármacos antineoplásicos generan buenos resultados en la terapia, algunas categorías de estos medicamentos tienen un estrecho margen terapéutico y un mayor potencial de ocasionar reacciones adversas en los pacientes. Sin embargo a pesar de la toxicidad que genera, su uso es frecuente en el área de hospitalización y de cuidados intensivos (UCI) puesto que según el instituto de cancerología ESE para el periodo 2007-2011 se estimaron 41,366 casos prevalentes de cáncer a un año, desatancándose principalmente el cáncer de estómago, colon, cuello uterino, mama, leucemias y linfoma de no hodking (Cancerologia, 2017). Por lo anterior, la finalidad de este proyecto fue implementar la aplicación de un modelo farmacocinético y farmacodinámico basado en la farmacocinética clínica para monitorizar el control de los niveles plasmáticos de metotrexate como terapia antineoplásica e inmunosupresora en pacientes oncológicos hospitalizados y en cuidados intensivos de la FVL, y a su vez la identificación de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a su uso.

Se analizó el comportamiento de la concentración plasmática de metotrexate cuantificado por el laboratorio clínico de la FVL que utiliza una prueba quimioluminiscencia de partículas, en 50 pacientes oncológicos de los cuales 11 cumplían con los criterios de inclusión y que tenían prescrito ácido folínico como terapia de rescate. Los niveles plasmáticos de los pacientes se monitorizaron en tres tiempos después de iniciar una infusión continua: 24, 48 y 72 horas y se compararon con los niveles plasmáticos estimados a partir de un modelo PK/PD utilizado para monitorizar la concentración toxica de metotrexate en los mismos tiempos. Se encontró que a las 24, 48 y 72 horas la evolución de la concentración plasmática experimental media fue de $30.32 \pm 34.3 \text{ umol/L}$, $0.776 \pm 1.76 \text{ umol/L}$, y $0.263 \pm 0.5 \text{ umol/L}$, mientras que la concentración plasmática promedio predicha en los mismos intervalos fue de $36,17 \pm 22.2 \text{ umol/L}$, $0,14 \pm 0.09$ y $0,03 \pm 0.01 \text{ umol/L}$. En cuanto a la identificación de las RAM, de los 11 pacientes evaluados solo 4 presentaron reacciones adversas y se encontró que la incidencia en unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalización de presentar una RAM dermatológica por mucositis es de 9%, gastrointestinal por nauseas de 18% y hepática por elevación de transaminasas de 9%.

Palabras claves: farmacocinética, farmacodinamia, metotrexate, antineoplásico, reacción adversa.

SUMMARY

Cancer is a disease characterized by an uncontrolled division of dedifferentiated cells capable of forming tissue masses, called tumors; These can spread and invade healthy parts of the body causing metastasis which is a critical condition and difficult to treat in the patient. The first-line treatment is antineoplastic chemotherapy, which uses drugs with cytotoxic and immunosuppressive activity, this group of agent's aims to slow or stop the proliferation and growth of cancer cells. Although antineoplastic drugs generate good results in therapy, some categories of these drugs have a narrow therapeutic margin and a greater potential to cause adverse reactions in patients. However, despite the toxicity generated, its use is frequent in the area of hospitalization and intensive care (ICU) since according to the institute of cancerology ESE for the period 2007-2011 estimated 41,366 prevalent cases of cancer at one year mainly untreated stomach cancer, colon, cervix, breast, leukemia and non-Hodgkin lymphoma (Cancerology, 2017). Therefore, the purpose of this project was to implement the application of a pharmacokinetic and pharmacodynamics model based on clinical pharmacokinetics to monitor the control of plasma levels of methotrexate as antineoplastic and immunosuppressive therapy in hospitalized and intensive FVL cancer patients and in turn the identification of the most frequent adverse reactions associated with its use.

The behavior of the methotrexate plasma concentration quantified by the clinical laboratory of the FVL using a particle chemiluminescence test was analyzed in 50 oncological patients, of which 11 met the inclusion criteria and who had prescribed folinic acid as rescue therapy. . Patients' plasma levels were monitored at three times after starting a continuous infusion: 24, 48 and 72 hours and compared with the plasma levels estimated from a PK / PD model used to monitor the toxic concentration of methotrexate in the patients Same times. It was found that at 24, 48 and 72 hours the evolution of the mean experimental plasma concentration was $30.32 \pm 34.33 \mu\text{mol/L}$, $0.776 \pm 1.76 \mu\text{mol/L}$, and $0.263 \pm 0.5 \mu\text{mol/L}$, while the average plasma concentration predicted in the same intervals it was $36.17 \pm 22.2 \mu\text{mol/L}$, 0.14 ± 0.09 and $0.03 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$. Regarding the identification of ADRs, of the 11 patients evaluated only 4 had adverse reactions and it was found that the incidence in intensive care unit (ICU) and hospitalization of presenting a dermatological ADR due to mucositis is 9%, gastrointestinal from nausea of 18% and hepatic by elevation of transaminases of 9%.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, methotrexate, antineoplastic, adverse reaction

1. INTRODUCCIÓN

El metotrexate es un antimetabolito que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa, la cual se encarga de convertir el ácido fólico en tetrahidrofolato reductasa. Como consecuencia se genera un bloqueo en la síntesis de las bases nitrogenadas dando lugar a la interrupción de la proliferación celular en la fase S del ciclo celular al evitar la síntesis de ARN y ADN en la célula. Debido a su mecanismo de acción ha sido especialmente utilizado en las neoplasias hematológicas como las leucemias, otros usos comprenden el osteosarcoma, linfoma no de hodking y tumores sólidos, también puede administrarse por vía intratecal para las lesiones del sistema nervioso central de los linfomas meníngeos y como inmunomodulador en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide(Herfarth, Kappelman, Long, & Isaacs, 2016).

Si bien, el metotrexate suele emplearse en diversos protocolos con quimioterapia combinada en dosis $>500\text{mg}/\text{m}^2$ como en el protocolo pethema para el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, que incluye la administración de otros citostáticos como: vincristina, L-asparaginasa, ciclofosfamida y mercaptopurina(PETHEMA, 2013), puesto que el resultado parece ser más eficaz si se utiliza de forma combinada ya que pueden actuar a través de diversos mecanismos y reducir la probabilidad de que las células se vuelvan resistentes, en cánceres con estadios avanzados. No obstante, como consecuencia a las altas dosis administradas y al tiempo de exposición de este fármaco se ha observado que la aparición de reacciones adversas más frecuentes son la mielodepresión, hepatotoxicidad, daño en la mucosa gastrointestinal, nefrotoxicidad, reacciones dermatológicas y algunas interacciones farmacológicas (Pinzón, Restrepo, Giraldo, & Londo, 2016).

La dosificación estándar para rescatar a las células sanas de los efectos tóxicos por metotrexate es de $15\text{ mg}/\text{m}^2$ de ácido folínico (Leucovorin) cada seis horas después de finalizar la infusión, a las 24, 48, 72 y 92 horas hasta que se alcancen niveles fuera del umbral tóxico, otras medidas preventivas que se llevan a cabo para reducir su toxicidad son la hidratación, la alcalinización urinaria por su carácter ácido débil y la administración de carboxipeptidasa bacteriana una enzima capaz de escindir el metotrexate en DAMPA y glutamato dos metabolitos no tóxicos(Howard, McCormick, Pui, Buddington, & Harvey, 2016) Su detección se hace con el uso de técnicas analíticas como cromatografía líquida de alta eficiencia HPLC y técnicas de inmunofluorescencia, sin embargo estudios han demostrado analizar los niveles plasmáticos utilizando modelos farmacocinéticos con métodos de ajuste bayesiano que incluyen un análisis del perfil cinético del medicamento teniendo en cuenta factores fisiopatológicos, antropométricos, genéticos, entre otros que puedan modificar el comportamiento de los parámetros

farmacocinéticos como volumen de distribución, aclaramiento y tiempo de vida media. (De & Crónica, 2002).

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1 Planteamiento del problema

La fundación Valle del Lili es una institución que se caracteriza por administrar medicamentos de estrecho margen terapéutico en el área de cuidados intensivos y de hospitalización como los antineoplásicos. Si bien el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos resulta de gran importancia para garantizar que la dosis administrada del fármaco no se acumule y pueda generar un alto impacto de morbilidad asociado a una RAM, la cual representa un importante problema de salud pública que requiere de estrategias de farmacovigilancia para mitigar el impacto sobre todo en pacientes que requieren una larga estancia de hospitalización. (Jiménez et al., 2017)

De esta manera la farmacocinética puede ser una herramienta útil para validar los métodos de las terapias endovenosas a fin de que a un futuro la eficacia del régimen de dosificación pueda mejorarse, garantizando así una mayor eficiencia terapéutica en el paciente que incluya la detección de problemas asociados a la administración de un medicamento. Actualmente la institución no cuenta con una unidad de farmacocinética clínica, por ello es de interés incentivar a los profesionales del servicio médico, farmacéutico, toxicológico y enfermero a direccionar el uso adecuado de medicamentos partiendo de su cinética sobre todo en pacientes críticos que tienen la eliminación del medicamento alterada por una afección renal o hepática y a los que se les administra medicamentos con una vida media muy prolongada. (Sanjuán, Alós, & Torres, n.d.)

Por lo anterior basado en la farmacocinética clínica, la realización de este proyecto proporciona información sobre la aplicación de un modelo farmacocinético utilizado para predecir la concentración plasmática de metotrexate en pacientes que reciben ciclos de quimioterapia con elevadas dosis en el área de cuidados intensivos y hospitalización, a fin de que en un futuro se pueda implementar con la finalidad de disminuir la probabilidad del riesgo de RAM en caso de que los niveles no se midan correctamente o que el laboratorio clínico no de una evidencia de las muestras para los tiempos que se tienen programados y así como profesional clínico y asistencial, fortalecer el uso racional de este medicamento.

2.2 Marco teórico

2.2.1 Cáncer

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación incontrolada de células desdiferenciadas que han perdido su funcionalidad y que tienen la capacidad de invadir o producir metástasis por todo el cuerpo. Las características de la proliferación incontrolada de las células tumorales ocurre cuando se da la activación de un protocógeno a un oncogén y provocar alteraciones en los siguientes sistemas celulares: Factores de crecimiento, transductores del ciclo celular, maquinaria apoptótica, expresión de telomerasa y vasos sanguíneos locales (Lorenzo-Velázquez & Lorenzo Fernández, 2008)

Sus causas son atribuidas al sexo, edad, raza, predisposiciones genéticas y exposición a carcinógenos ambientales que pueden dar lugar a mutaciones en el ADN que dan lugar a neoplasias malignas como leucemias agudas, cáncer de mamá, cáncer de pulmón, sarcomas de tejidos blandos entre otros, como tratamiento de primera mano se emplea la quimioterapia que puede abarcar diversos fármacos antineoplásicos entre los cuales se destacan: fármacos citotóxicos, compuestos alquilantes, anti metabolitos, derivados de plantas, hormonas, anticuerpos monoclonales e inhibidores de las proteínas cinasas. (Hilal-Dandan, Brunton, & Blengio Pinto, 2015)

2.2.2 Metotrexate

El metotrexate es uno de los fármacos antineoplásicos con mayor uso clínico, indicado para tratar cánceres como leucemia linfocítica, linfomas no de hodking, sarcoma osteogénico y enfermedades autoinmunes tales como: artritis reumatoide y psoriasis (Rang & Dale, 2014) “Se utiliza en dosis más elevadas como tratamiento oncológico y desde 1990 se emplea en dosis inferiores como tratamiento de enfermedades reumáticas”. (Gaies & Jebabli, 2012)

Se caracteriza por ser un antagonista del ácido fólico con actividad citotóxica e inmunosupresora (Dale, 2012). No obstante, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), al inhibir esta enzima el dihidrofolato no puede ser convertida a tetrahidrofolato (THF) cofactor que resulta esencial para la transferencia de carbono que forma las bases nitrogenadas purina, timina y pirimidina necesarias en la síntesis de ADN lo cual conlleva por lo tanto a una interrupción en la fase S del ciclo celular. (Mikkelsen et al., 2011)

Dentro sus características farmacocinéticas metotrexate puede ser administrado por vía oral, intravenosa e intratecal. En dosis de 30 mg/m² o menos se da una absorción a nivel del tracto gastrointestinal casi que completamente. Sin embargo, su administración por vía intravenosa se da cuando la dosis supera los 80mg /m², esto es porque altas dosis administradas por vía oral generan una saturación en el tracto gastrointestinal que da lugar a una incompleta absorción asociada a una

baja capacidad de transporte activo. (Bleyer, 1978). En cuanto a su fase de distribución presenta un volumen de 0,18 L/kg equivalente al 18% del peso corporal y 0,4 a 0,8 L/kg equivalente al 40 y 80% del peso corporal en estado estacionario con una unión a proteínas plasmáticas del 50% (Van De Steeg et al., 2009)

A raíz de lo anterior ciertos estudios han demostrado que metotrexate se metaboliza a 2,4-diamino-N10-metil (DAMPA) que se lleva a cabo por bacterias de la flora intestinal, sin embargo el metabolito más estudiado es el 7-hidroximetotrexate (7-OH-MTX) el cual se ha detectado en la orina de pacientes con altas dosis, cabe resaltar que este presenta una baja solubilidad y por esta razón se le ha atribuido efectos nefrotóxicos (Torregiani, Caro, & De Zan, 2018). Lo anterior se debe a que el fármaco presenta una distribución trifásica: 0,75 horas, 2.0 a 3,4 horas y 10,4 horas, sin embargo los efectos tóxicos producidos en la médula ósea y en el tracto gastrointestinal se han atribuido a esta última vida media. (Bleyer, 1978).

Además su mayor parte es eliminada por excreción renal a través de filtración glomerular, por otro lado presenta interacciones con fármacos como: sulfonamidas, salicilatos, fenitoína, fenilbutazona entre otros, no es recomendable su administración con estos fármacos ya que tienden a desplazarlo de la albumina y por ende provocar un aumento de su fracción libre en sangre. (W E Evans & Christensen, 1985) Generando efectos adversos como vómitos, estomatitis, diarrea, estrés gástrico, mareos, leucopenia, y aumento de los niveles de B-hCG durante los primeros tres días de tratamiento, además se encuentra contraindicado en pacientes embarazadas, con inmunodeficiencia, discrasias sanguíneas (médula ósea, leucopenia y trombocitopenia), enfermedad hepática e insuficiencia renal aguda. (Olsen, 1991). Sin embargo, para rescatar al paciente de la toxicidad de metotrexate se emplea ácido fólico o leucovorin, cuyo mecanismo de acción está implicado en la síntesis de purinas y timidina para la formación de ADN y ARN pero que a diferencia del ácido fólico no requiere de la enzima tetrahidrofolato reductasa para realizar la síntesis de purinas. (Absorption, 2001)

2.2.3 Modelos Farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Los modelos farmacocinéticos son utilizados para estudiar el curso temporal de un gran número de medicamentos en el organismo basado en el principio ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) que supone que el cuerpo se encuentra dividido en diferentes compartimientos a través de ecuaciones matemáticas complejas para saber en qué punto el fármaco alcanza una concentración máxima efectiva que produzca una respuesta sin que se generen efectos tóxicos y la cinética que presenta. (Calvo, M.V., Garcia, M.J., Martínez, J., Fernandez, 2002) .

Las concentraciones plasmáticas representan el foco principal en la farmacocinética porque dependiendo del nivel en que se encuentren se pueden

tomar medidas de manejo terapéutico efectivo y seguro en terapias individuales. Sin embargo, para comprender el significado de las concentraciones plasmáticas bajo un modelo farmacocinético se determinan parámetros farmacocinéticos como aclaramiento, volumen de distribución, tiempo de vida media y constante de eliminación, así como las patologías de los pacientes como las alteraciones hepáticas y renales por las que puedan verse afectados. Actualmente los modelos farmacocinéticos se usan como herramienta en el área clínica para diseñar intervalos de dosificación seguros con un mínimo de efectos indeseables (González Marín, 2015). Por otro lado, la farmacodinamia se encarga de estudiar el efecto que tiene la molécula cuando entra en contacto con un receptor específico para generar una respuesta deseada, una vez el fármaco ha pasado por todos los procesos del principio ADME, los receptores pueden ser de membrana, intracelulares, nucleares, pre sinápticos y post sinápticos. Sin embargo la respuesta terapéutica también puede ser desencadenada por otros mediadores, como las enzimas (General, n.d.)

2.2.4 Reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamento se definen como eventos no intencionados que pueden tener un impacto negativo en la salud de los pacientes cuando se administran tratamientos en dosis normales, para obtener un efecto terapéutico. Es importante determinar las reacciones adversas a medicamentos porque permiten predecir el riesgo de la administración futura, justificar la prevención, el tratamiento específico, la alteración del régimen de dosificación y retiro del medicamento. (Valsecia, 2008)

2.2.5 Clasificación de las RAM

Las reacciones adversas a medicamentos se pueden clasificar según Rawlins y Thompson (Edwards & Aronson, 2000) como:

2.2.5.1 Reacciones tipo A:

Reacciones aumentadas: son aquellas que dependen de la dosis, pueden generar la aparición de efectos farmacológicos exagerados cuando el fármaco se administra en dosis normales. Sus causas se pueden deber a variaciones interindividuales que hacen que la farmacocinética y la farmacodinamia se vea alterada en respuesta a la acción de un medicamento. Sin embargo, a pesar de tener una alta incidencia y morbilidad estas reacciones tienen una letalidad baja ya que se puede prevenir a través de un ajuste de dosis de acuerdo a las condiciones y necesidades del paciente.

2.2.5.2 Reacciones tipo B:

Bizarras: Son reacciones anómalas independientes de la dosis que se caracterizan por ser imprevisibles a las propiedades farmacológicas de un medicamento, representan menos del 25% de los casos, pero suelen ser muy graves. Con frecuencia suelen ser causadas por metabolitos reactivos, por reacciones inmunológicas e idiosincráticas.

2.2.5.3 Reacciones tipo C:

Relacionadas con la dosis y el tiempo: Ocurren cuando el paciente se expone al fármaco de manera continua o por tiempos muy prolongados, los efectos son tardíos y suelen detectarse cuando se inicia un esquema de monitoreo clínico. Las causas pueden estar relacionadas por la presencia de ciertos excipientes en la formulación que hacen que el fármaco tarde más tiempo en llegar a su sitio de acción y por predisposición genética que conlleva a alteraciones en la farmacocinética y en la farmacodinamia

2.2.5.4 Reacciones tipo D:

Retardadas: Son poco frecuentes y aparecen tiempo después de que se administra un fármaco, entre estas se destacan la carcinogénesis y la teratogénesis

2.2.5.5 Reacciones tipo E:

Fin de dosis: Aparecen cuando el fármaco se suspende, principalmente si se hace de forma abrupta

2.2.5.6 Reacciones tipo F:

Fallo inesperado: Su causalidad no se debe al principio activo, si no a compuestos relacionados, contaminantes o contaminantes.

2.2.6 Según la causalidad:

Es la relación causal que existe entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa. Los análisis de la causalidad entre el evento y el fármaco permiten al clínico poder tomar una decisión sobre la ruta terapéutica sobre el consumo de un fármaco específico (Alimentos, 2015)

Las categorías de causalidad según la OMS y el centro de monitoreo mundial de Uppsala se describen como:

2.2.6.1 Definitiva:

Acontecimientos clínicos en los cuales el evento que aparece no puede ser explicado por una enfermedad, un fármaco o sustancias concomitantes. Suelen desaparecer cuando el medicamento se retira y reaparecer cuando hay una re-exposición al mismo.

2.2.6.2 Probable:

Acontecimientos clínicos o alteraciones en las pruebas de laboratorio que ocurren temporalmente en relación con la administración del fármaco, pero que una vez suspendido el paciente presenta una respuesta clínicamente razonable es decir una mejoría del paciente.

2.2.6.3 Posible:

Cuando los acontecimientos clínicos se manifiestan como consecuencia de la enfermedad, por el uso de un fármaco u otras sustancias.

2.2.6.4 Improbable:

Manifestación clínica que aparece con una secuencia temporal no es coherente con la administración del fármaco, esta situación puede ser explicada por la enfermedad u otros fármacos.

2.2.6.5 Condicional/No clasificada:

Acontecimiento clínico que ya ha sido informado como una reacción adversa. Sin embargo, no se posee suficiente información para poder realizar una evaluación adecuada y por ello resulta esencial la obtención de más datos o información adicional.

2.2.6.6 No evaluable/inclasificable:

Cuando se notifica una posible reacción adversa sobre la cual no puede tomarse ninguna decisión debido a que la información es insuficiente o contradictoria.

Una de las herramientas más utilizadas para evaluar la relación de causalidad entre la administración del fármaco y la reacción adversa es el algoritmo de naranjo (Ver anexos) el cual consta de diez preguntas a las que se responde SI, NO y No sabe, dependiendo de la respuesta se asigna una puntuación en donde la suma corresponderá al grado de causalidad. Se clasifica como definida si el puntaje es 9 o más, como probable si el puntaje es de 5-8 puntos, como posible si es de 1-4 puntos y finalmente como dudosa si es de 0 o inferior. (INVIMA, 2006)

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo general

Determinar si el método empleado de la FVL para monitorizar los niveles plasmáticos de metotrexate a las 24, 48 y 72 horas después de su administración, se ajusta a un modelo farmacocinético y farmacodinámico.

2.3.2 Objetivos específicos

- Describir las características clínicas y terapéuticas que afectan los parámetros farmacocinéticos de metotrexate de los pacientes oncológicos que se encuentran en el área de hospitalización y cuidados intensivos.
- Sugerir un esquema de monitoreo con Leucovorin, como terapia de rescate en pacientes oncológicos de la FVL que reciben metotrexate de acuerdo al modelo farmacocinético y farmacodinámico.
- Identificar las reacciones adversas de los pacientes oncológicos que reciben metotrexate.

2.4 Metodología propuesta

2.4.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo longitudinal trasversal iniciado en el primer semestre del año 2018, en la Fundación Valle del Lili en pacientes adultos diagnosticados con cáncer que se encuentren en el área de hospitalización y cuidados intensivos con quimioterapia que incluya la administración de metotrexate y leucovorin por vía endovenosa.

2.4.2 Ámbito de estudio

El estudio fue realizado en la Fundación Valle del Lili una vez fue aprobado por el comité de ética de la institución y de la universidad Icesi, el cual permaneció abierto durante un periodo de tiempo necesario para recolectar una muestra a conveniencia de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, y que fueron evaluados durante su periodo de permanencia en la clínica hasta su egreso. La evolución clínica de los pacientes fue realizada por los médicos, principalmente hemato oncólogos, personal de enfermería, fisioterapeutas, laboratorio clínico y servicio farmacéutico.

2.4.3 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años que ingresen al área de hospitalización y a la unidad de cuidado intensivos y se les prescriba metotrexate no mayor a 72 horas antes su ingreso.

2.4.4 Criterios de exclusión

Pacientes que permanezcan menos de 72 horas en el área de hospitalización y cuidados intensivos.

2.4.5 Recolección de datos

La recolección de las variables de estudio fue considerada por el médico, epidemiólogo y químico farmacéutico, las cuales se obtuvieron a partir de las historias clínicas sistematizadas en SAP. En el anexo 2 se puede observar las variables de estudio que incluyen: la edad, el género, peso y la talla, número de historia clínica, número de episodio, comorbilidades, fecha de ingreso y egreso del paciente, pruebas de apoyo y diagnóstico que incluyen: (creatinina sérica, BUM, bilirrubina, transaminasas, niveles del fármaco en sangre, entre otros,) los sistemas de evaluación del estado del paciente (SOFA, APACHE y Glasgow), y las reacciones adversas mediante el algoritmo de naranjo.

2.4.6 Revisión de las historias clínicas sistematizadas

Para llevar a cabo el estudio se realizó una revisión diaria de las historias clínicas con el fin de llevar a cabo un registro ordenado del monitoreo clínico en cada uno de los pacientes con la información demográfica, farmacológica y paraclínica descrita. La información recolectada se almacena en la base de datos B-Dclinid diseñada por el estadístico de la institución.

2.4.7 Monitorización de metotrexate

Los niveles de metotrexate se obtuvieron a las 24, 48 y 72 horas después de su administración, cuantificados por el laboratorio clínico de la FVL. (Ver tabla 3). Los niveles séricos también se estimaron en los mismos tiempos de muestreo a partir de un modelo farmacocinético utilizado para monitorizar los niveles de metotrexate en infusión continua (Winter, Koda-Kimble, Young, & Pol Yanguas, 1994). La demostración del cálculo se hizo con los datos del primer paciente, y de la misma manera con los demás. (Ver tabla 5). La comparación entre la concentración plasmática y teórica se realizó con el programa Minitab y se graficó con el programa Graphd prism 6.

2.4.8 Ecuaciones que describen el modelo farmacocinético.

A continuación, se muestra detalladamente la estimación de los niveles séricos de metotrexate para un paciente, perteneciente al género masculino, con una edad de 28 años, un peso de 64 kg y una creatinina sérica de 1.03 (mg/dl) al que se le administro una infusión endovenosa de 37 mg/h de metotrexate durante 24 horas y que recibió 30 mg de ácido folínico 6 horas después de terminarse la infusión.

De acuerdo a los datos del paciente se tiene que:

2.4.9 Aclaramiento de creatinina

$$Cl_{cr} \text{ para hombres} = \frac{[(140 - edad)(peso)]}{(72)SrCr_{ss}} \quad (\text{Ec. 1})$$

$$Cl_{cr} \text{ para mujeres} = 0.85 \frac{[(140 - edad)(peso)]}{(72)SrCr_{ss}} \quad (\text{Ec. 2})$$

Donde $SrCr_{ss}$ hace referencia a la creatinina sérica con la que ingresa el paciente

$$Cl_{cr} \text{ para hombres} = \frac{[(140 - 28)(64)]}{(72)(1.03)} = 96.65 \text{ ml/min}$$

2.4.10 Aclaramiento de metotrexate

Seguidamente se determinó el aclaramiento del metotrexate para saber cuál es la fracción de volumen libre del fármaco por unidad de tiempo, para ello se realizó una conversión de ml/min a L/h del aclaramiento de creatinina sérica obtenido anteriormente y se multiplico por 1,6 que corresponde a la constante de aclaramiento del fármaco.

$$Cl_{cr} \left(\frac{l}{min} \right) = \left[Cl_{cr} \left(\frac{l}{min} \right) \right] \left[\frac{60min/h}{1000ml/l} \right] \quad (\text{Ec. 3})$$

$$[96.65ml/min] \left[\frac{60min/h}{1000ml/l} \right]$$

$$5.79L/h$$

$$Cl_{MTX} = (1,6)(Cl_{cr}) \quad (\text{Ec. 4})$$

$$Cl_{MTX} = (1,6)(5.79L/h)$$

$$Cl_{MTX} = 9.27 L/h$$

2.4.11 Tiempos de muestreo

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de metotrexate en tres tiempos de muestreo. Las concentraciones se estimaron a estos tiempos para saber si la concentración de metotrexate es segura o si requiere la administración de ácido fólico por riesgo de toxicidad.

2.4.12 Concentración plasmática de metotrexate a las 24 horas

Primeramente se calculó la concentración plasmática en estado estacionario C_{pss} en mg/L que se alcanza a las 24 horas

$$C_{pss \text{ promedio}} = \frac{(s)(F)\left(\frac{\text{dosis}}{\tau}\right)}{CL} \quad (\text{Ec. 5})$$

$$C_{pss \text{ promedio}} = \frac{(1)(1)\left(\frac{37\text{mg}}{h}\right)}{9.27\text{L/h}} \\ = 4.04 \text{ mg/L}$$

En donde S corresponde al factor salino y F a la biodisponibilidad tomando siempre un valor de 1 puesto que el medicamento se administra por vía endovenosa y CI al aclaramiento del fármaco calculado anteriormente

Una vez se determinó C_{pss} se procedió a calcular la concentración de MTX en unidades de micro moles de la siguiente manera:

$$\text{concentración de MTX en } 10^{-6} \text{ molar} = \frac{\text{concentración MTX en mg/L}}{0,454} \quad (\text{Ec.6})$$

$$\text{concentración de MTX en } 10^{-6} \text{ molar} = \frac{4.04\text{mg/L}}{0,454}$$

= 8.901×10^{-6} molar que es equivalente a $8.901 \mu\text{Mol}$ y equivalente a

$$8.901 \mu\text{Mol/L}$$

➤ En donde el factor $0,454$ corresponde al número de $\frac{\text{mg}}{\text{L}}$ igual a 10^{-6} molar o μMol

2.4.13 Concentración plasmática de metotrexate a las 48 horas

Posteriormente se procedió a calcular el nivel a las 48 horas, utilizando las siguientes ecuaciones:

$$k_e = \frac{0.693}{t_{1/2}} = 0.231\text{h}^{-1} \quad (\text{Ec. 7})$$

$$ke = \frac{0,693}{3h} = 0.231h^{-1}$$

$$Cp = (Cp^0)(e^{-ket}) \quad (\text{Ec. 8})$$

$$Cp = (8.9 \times 10^{-6} \text{ molar})(e^{-(0.231h^{-1})(24h)})$$

$$= 0.034 \times 10^{-6} \text{ molar}$$

Que es equivalente a 0.034 μMol y equivalente a

$$0.034 \mu\text{Mol/L}$$

- **Cp^0** Corresponde a la concentración plasmática de metotrexate a las 24 horas
- **t** corresponde al tiempo de descenso que transcurre hasta las 48 horas, es decir 24 horas después de haber terminado la infusión.
- **ke**: Es la constante de eliminación, que se calcula a las 3 horas correspondientes a la primera vida media de eliminación de metotrexate.

2.4.14 Concentración plasmática de metotrexate a las 72 horas

Finalmente se calculó la concentración plasmática de metotrexate a las 72 horas. Para realizar el cálculo se tiene que el tiempo adicional **t** correspondiente para que se termine de eliminar la concentración plasmática del fármaco, es de 24 horas, puesto que representa el tiempo que transcurre desde las 48 horas (24 horas de infusión más 24 horas de descenso). El cálculo se realizó utilizando ecuación número 8 y 9

$$ke = \frac{0,693}{10h} = 0.0693h^{-1}$$

$$Cp = (0.034 \times 10^{-6} \text{ molar})(e^{-(0.0693h^{-1})(24h)})$$

$$= 0.0065 \times 10^{-6} \text{ molar} , \text{ que es equivalente a } 0.0065 \mu\text{Mol} \text{ y equivalente a } 0.0065 \mu\text{Mol/L}$$

- Cp^0 Corresponde a la concentración plasmática de metotrexate a las 48 horas
- ke corresponde a la constante de eliminación, que en este caso se calcula utilizando la última vida media de metotrexate la cual es de 10 horas puesto que, durante el periodo final de descenso, la vida media del fármaco tiende a incrementarse.

2.4.15 Volumen de distribución

Para calcular el volumen de distribución del paciente, se multiplico el volumen de distribución del fármaco correspondiente a 0.18 L / kg por el peso del paciente

$$Vd = 0.18 \frac{L}{kg} * \text{peso(kg)} \text{ (Ec. 9)}$$

$$Vd = 0.18 \frac{L}{kg} * 64 \text{ kg}$$

$$Vd = 11.52L$$

2.4.16 AUC

Para determinar el área bajo la curva teórica se utilizó la siguiente ecuación:

$$AUC = \frac{\text{Dosis}}{Cl} \text{ (Ec. 10)}$$

$$AUC = \frac{900 \text{ mg}}{9.27h/L}$$

$$AUC = 97 \frac{mg}{h/L}$$

2.4.17 Clasificación de las RAM

Para clasificar las reacciones adversas presentadas de los pacientes oncológicos se empleó el algoritmo de naranjo (ver anexos) y se respondió a las diez preguntas que se plantean para determinar la relación entre la RAM y el uso de metotrexate. Para la identificación de las reacciones adversas se hizo una revisión de diferentes fuentes bibliográficas, artículos, consulta a personal médico y jefe de enfermería sobre las RAM más frecuentes de metotrexate y los factores de riesgo que las desencadenan.

Tabla 1. Clasificación de las RAM

Clasificación	Puntaje
Definida	9
Probable	5-8
Posible	1-4
Dudosa	0 o menos
Ns	No sabe

2.4.18 Análisis estadístico

Se realizó un análisis de regresión lineal para los datos medidos y esperados por el método de mínimos cuadrados, estimando las diferentes medidas de dispersión presentada en los datos utilizando la ecuación 14 y 15

2.4.19 Desviación estándar

$$.S = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum (xi - x)^2} \quad (\text{Ec 11})$$

2.4.20 Coeficiente de variación

$$CV = \frac{\sigma}{\mu} * 100\% \quad (\text{Ec 12})$$

2.4.21 Prueba de correlación de Pearson

(Ec 13)

$$r_{xy} = \frac{\sum Z_x Z_y}{N}$$

2.4.21.1 Hipótesis:

- ✓ H_0 : La concentración plasmática media experimental se ajusta a la concentración plasmática media teórica a las 24, 48 y 72 horas.
- ✓ H_i : La concentración plasmática media experimental se ajusta a la concentración plasmática media teórica a las 24, 48 y 72 horas.

2.4.21.2 Criterio de decisión

Si $r=1$ existe una correlación positiva

Si $r=0$ No existe correlación lineal

Nivel de significancia $\alpha = 0,05$

Criterio de decisión: si el valor p es $> \alpha$, se acepta H_0

Finalmente se calculó la siguiente incidencia de las reacciones adversas de los pacientes en cuidados intensivos y hospitalización con la siguiente ecuación

$$Incidencia = \frac{\text{pacientes que presentaron por metotrexate}}{\text{total de pacientes evaluados}} * 100\% \text{ (Ec 14)}$$

2.5 RESULTADOS

2.5.1 Características de la población de estudio.

Durante el estudio se evaluaron 50 pacientes con quimioterapia de los cuales 11 (22%) cumplían con los criterios de inclusión entre el periodo de julio a septiembre del 2018. 8 pacientes (72%) pertenecen al género masculino que recibieron una dosis media de metotrexate de 5531 ± 3369 mg y 3 (27%) pertenecen al género femenino que recibieron una dosis media de metotrexate 2240 ± 2307 mg. Entre los resultados obtenidos se encontró que la edad de la población de estudio varía entre los 21 y 61 años.

Tabla 2. Perfil antropométrico y demográfico de los pacientes incluidos durante el estudio.

Variable de estudio / Media \pm Ds	Masculino(n:8)	Femenino(n:3)
Edad(años)	21- 48	34-61
Talla (cm)	172	166
Peso (kg)	$66 \pm 15,3$	$71 \pm 14,4$
Creatinina sérica (mg/dl)	$0,81 \pm 0,17$	$0,54 \pm 0,08$
Dosis MTX(mg)	5531 ± 3369	2240 ± 2307
Dosis Leucovorin(mg)	36.25 ± 11.5	30 ± 18.0

2.5.2 Monitorización de metotrexate

Los 11 pacientes que fueron monitorizados durante el estudio recibieron una infusión continua de metotrexate programada para 24 horas, los tiempos de muestreo en los que se midieron los niveles fueron a las 24, 48 y 72 horas después, desde el inicio de la infusión

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas experimentales medidas a las 24, 48 y 72 horas.

Pacientes	Dosis MTX (mg)	CP en $\mu\text{mol/L}$ a las 24 horas	CP en $\mu\text{mol/L}$ a las 48 horas	CP en $\mu\text{mol/L}$ a las 72 horas
1	900	1.029	0.059	0.012
2	5500	86.4	0.516	0.077
3	6500	0.295	N/A	N/A
4	4800	64.28	5.467	1.56
5	6600	0.303	0.086	0.021
6	12000	41.6	0.145	0.032
7	4350	0.867	0.097	N/A
8	4800	77.525	0.457	0.129
9	2000	15.826	0.071	N/A

10	1600	15.1	0.089	0.011
11	320	N/A	N/A	N/A

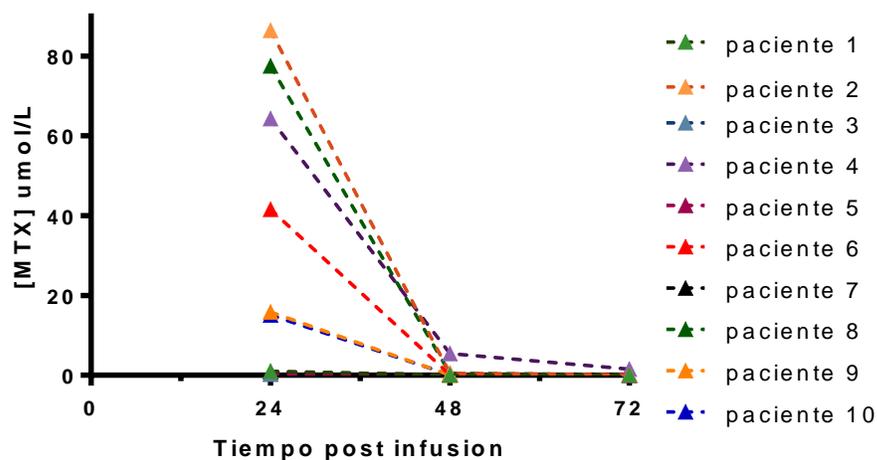


Figura 1. Evolución de la concentración plasmática experimental da cada uno de los pacientes estudiados

Tabla 4. Concentración plasmática promedio experimental a las 24,48 y 72 horas.

Tiempo (h)	Concentración plasmática de Metotrexate ($\mu\text{mol/L}$)	Desviación estándar (De)	Coefficiente de variación (C.V%)
24	30.32	34.3	1.13
48	0.776	1.76	2.27
62	0.263	0.57	2.17

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas teóricas a partir del modelo farmacocinético a las 24, 48 y 72 horas.

Paciente	Dosis MTX(mg)	CP en $\mu\text{mol/L}$ a las 24 horas	CP en $\mu\text{mol/L}$ a las 48 horas	CP en $\mu\text{mol/L}$ a las 72 horas
1	900	8.901	0.034	0.006
2	5500	46.60	0.182	0.034
3	6500	36.04	0.140	0.026
4	4800	19.04	0.074	0.014
5	6600	47.77	0.186	0.035
6	12000	69.13	0.270	0.051
7	4350	68.05	0.266	0.050
8	4800	40,45	0.158	0.029

9	2000	11.61	0.045	0.008
10	1600	15.0	0.058	0.011
11	320	2.29	0.008	0.001

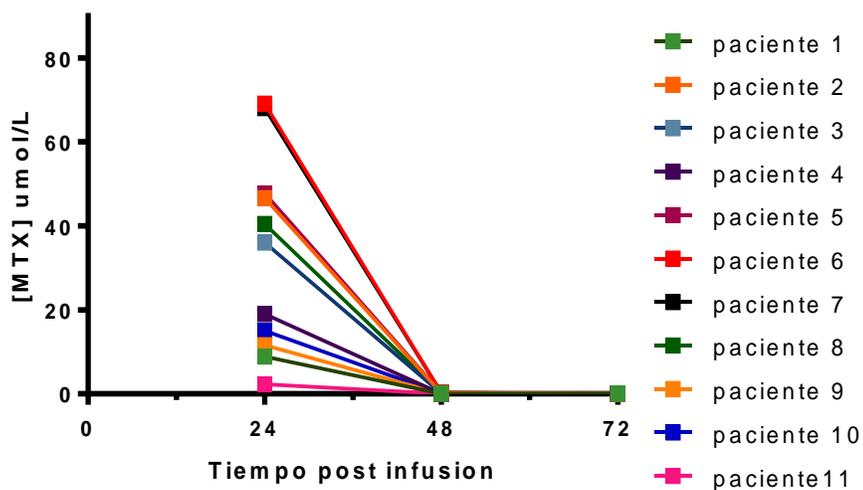


Figura 2. Evolución de la concentración plasmática teórica da cada uno de los pacientes estudiados

Tabla 6. Concentración plasmática promedio teórica a las 24, 48 y 72 horas.

Tiempo (h)	Concentración plasmática de Metotrexate (µmol /L)	Desviación estándar (De)	Coefficiente de variación (C.V%)
24	36.26	23.4	0.6
48	0.141	0.09	0.6
72	0.03	0.01	0.6

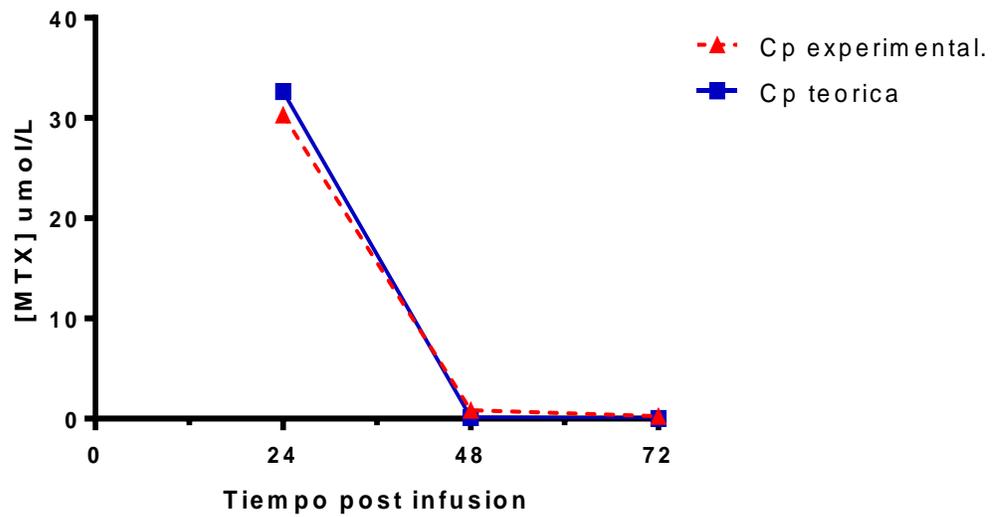


Figura 3. Nivel plasmático medio teórico de MTX vs. Nivel plasmático medio experimental a las 24,48 y 72 horas.

ANOVA de un solo factor

Correlación: Concentración plasmática media experimental; concentración plasmática media teórica

Correlación de Pearson: 1.000

Hipótesis nula Todas las medias son iguales

Hipótesis alterna No todas las medias son iguales

Nivel de significancia $\alpha = 0,05$

Criterio de decisión: si el valor p es $> \alpha$, se acepta H_0

Como $0,918 > 0.05$ se acepta H_0

Tabla 7. Análisis de varianza

Fuente	GL	SC. Ajust.	Mc. Ajust	Valor F	Valor P
Factor	1	3,21	3,213	0,01	0,918
Error	6	1657,14	276,19		
Total	7	1660,35			

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos determinados a partir del modelo PK/PD correspondientes a la población de estudio

paciente	$Cl_{cr}(ml/min)$	$Cl_{MTX}(l/h)$	$Ke_{3h}(h^{-1})$	$Ke_{10h}(h^{-1})$	$Vd(L)$	AUC
1	96,65	9,278	0,231	0,693	11,52	97
2	112,82	10,83	0,231	0,693	11,52	507
3	171.8	16,50	0,231	0,693	14.04	393
4	241.14	23.14	0,231	0,693	15.66	207
5	132.07	12.67	0,231	0,693	15.66	529
6	165.92	15.92	0,231	0,693	14.9	753
7	61.11	5.866	0,231	0,693	7.92	741
8	113.43	10.89	0,231	0,693	11.88	440
9	164.61	15.80	0,231	0,693	8.46	126
10	101.89	9.782	0,231	0,693	10.62	163
11	133.08	12.77	0,231	0,693	12.06	25

Cl_{cr} = aclaramiento de creatinina sérica, Cl_{MTX} = aclaramiento de MTX, Vd = volumen de distribución, AUC = área bajo la curva. Ke = constante de eliminación

Tabla 9. Media de los parámetros farmacocinéticos correspondientes a la población de estudio

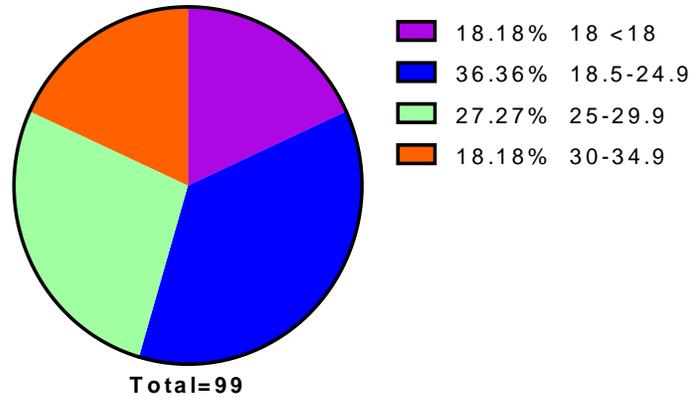
Parámetros	Media	Desviación estándar (DE)	Coefficiente de variación (C.V%)
$Cl_{cr}(ml/min)$	135,87	48,42	0,35
$Cl_{MTX}(l/h)$	13,044	4.64	0,35
$Vd(L)$	12.15	2.60	0.214
AUC	361.9	256	0.7

Cl_{cr} = aclaramiento de creatinina sérica, Cl_{MTX} = aclaramiento de MTX, Vd = volumen de distribución, AUC = área bajo la curva.

2.5.3 Características clínicas de la población de estudio

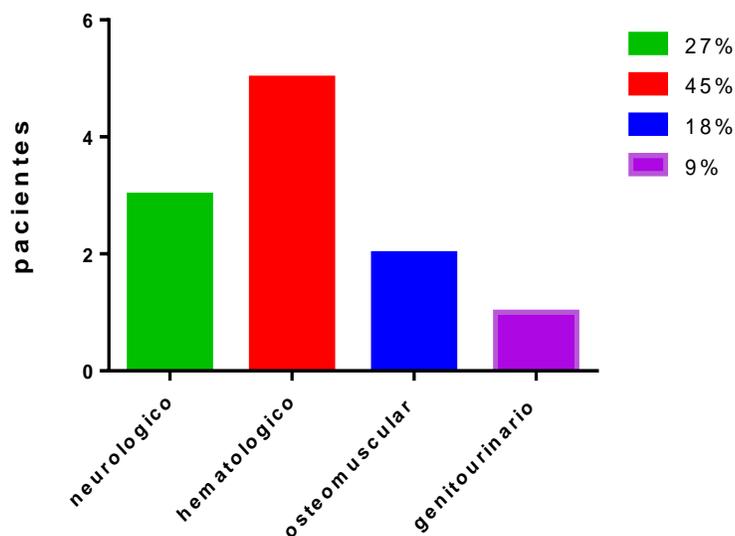
De acuerdo al cálculo del IMC los pacientes evaluados se observó que el 18% de los pacientes está en bajo peso mientras que el otro 18% en obesidad grado 1.

Gráfico 1. Distribución del índice de masa corporal



En cuanto a los diagnósticos se encontró que el principal diagnóstico de los pacientes en su instancia en UCI y hospitalización fue hematológico y neurológico.

Gráfico 2. Diagnósticos por sistema



En lo referente a las comorbilidades se encontró que el 63% de la población de estudio presenta comorbilidades, en el siguiente grafico se puede observar los antecedentes patológicos de la población de estudio.

Gráfico 3. Comorbilidades

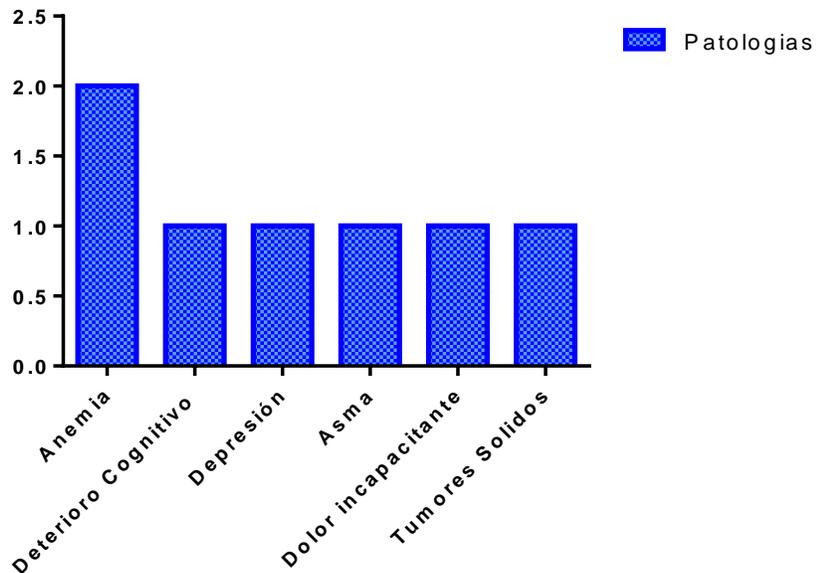


Gráfico 4. Clasificación de gravedad o severidad mediante APACHE II

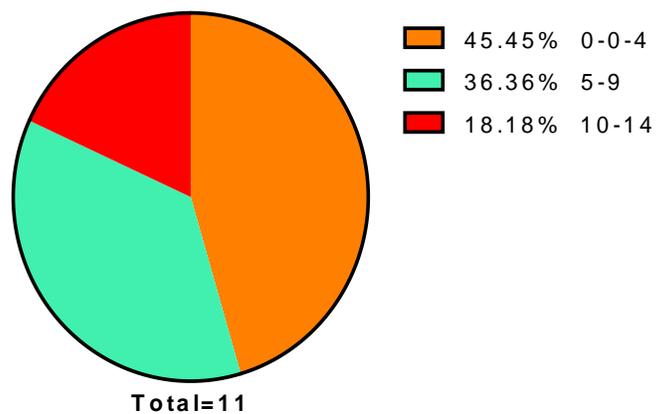
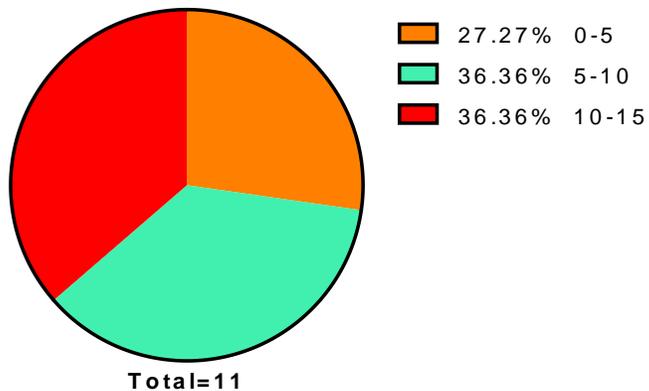


Gráfico 5. Clasificación de gravedad o severidad mediante SOFA



De los pacientes evaluados todos presentaron niveles de creatinina sérica dentro de sus rangos normales antes de iniciar su ciclo de quimioterapia.

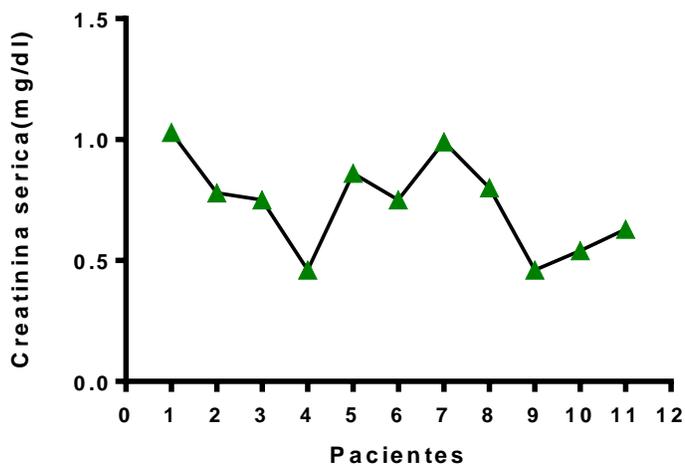
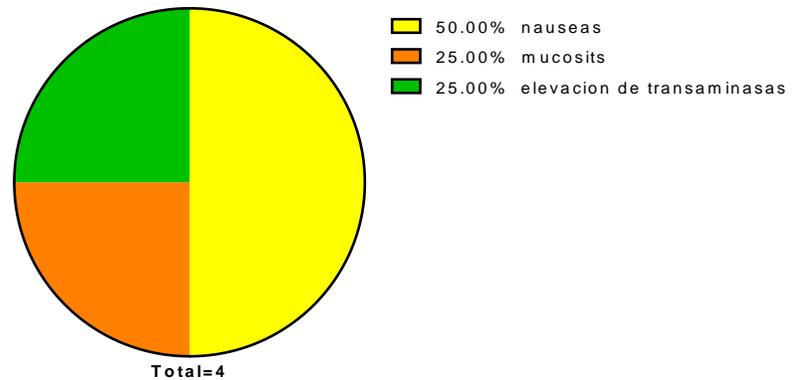


Figura 4. Creatinina sérica inicial de la población de estudio

2.5.4 Reacciones adversas identificadas en los pacientes oncológicos

Gráfico 6. Reacciones adversas gastrointestinales, dermatológicas y hepáticas



De los 11 pacientes evaluados se encontró que 4 (36 %) manifestaron una reacción adversa asociada a la administración de metotrexate, de los 4 pacientes 2 presentaron náuseas, 1 presentó mucositis y 1 elevación de las transaminasas. Se utilizó el algoritmo de naranjo para determinar la causalidad entre la reacción adversa y el medicamento y de acuerdo a la puntuación obtenida fueron clasificadas como posible y dudosa.

Tabla 10. Causalidad de las RAM

RAM	Clasificación	Puntaje
Nauseas	Posible	1
Nauseas	Posible	1
Mucositis	Posible	1
Elevación de transaminasas	Dudosa	0

2.5.5 Incidencia total de las reacciones adversas

Para determinar la incidencia de reacciones adversas que presentaron los pacientes en UCI y hospitalización se utilizó la ecuación 16.

2.5.6 Incidencia de mucositis

$$\text{Mucositis} = \frac{1 \text{ pacientes}}{11 \text{ pacientes}} * 100\% = 9\%.$$

Este valor se refiere a que la probabilidad de que los pacientes que ingresen a UCI y hospitalización para iniciar ciclos de quimioterapia que incluya metotrexate, presenten una RAM dermatológica es del 9%.

2.5.7 Incidencia de nauseas:

$$\text{Nauseas} = \frac{2 \text{ pacientes}}{11 \text{ pacientes}} * 100\% = 18\%$$

Este valor se refiere a que la probabilidad de que los pacientes que ingresen a UCI y hospitalización para iniciar ciclos de quimioterapia que incluya metotrexate, presenten una RAM gastrointestinal es del 18%.

2.5.8 Incidencia de elevación de transaminasas

$$\text{Elevación de transaminasas} = \frac{1 \text{ pacientes}}{11 \text{ pacientes}} = 9\%.$$

Este valor se refiere a que la probabilidad de que los pacientes que ingresen a UCI y hospitalización para iniciar ciclos de quimioterapia que incluya metotrexate, presenten una RAM hepática es del 9%.

2.6 DISCUSIÓN

La realización de este proyecto tuvo como finalidad determinar si la metodología que utiliza el laboratorio clínico de la fundación valle del Lili, para cuantificar los niveles séricos de metotrexate a las 24, 48 y 72 horas, se ajusta a un modelo farmacocinético y farmacodinámico utilizado para monitorizar la concentración plasmática del fármaco en los mismos tiempos, que son considerados óptimos para predecir los niveles séricos tóxicos en los pacientes oncológicos que reciben metotrexate en una infusión continua de 24 horas.

Antes de iniciar la monitorización de los niveles se evaluó primeramente el estado de gravedad de la población de estudio en su ingreso y estancia tanto en USI como en hospitalización con el puntaje APACHE II y SOFA, las cuales son herramientas utilizadas para detectar que trastornos fisiológicos pueden atentar contra la vida del paciente a partir de los resultados de los paraclínicos y las pruebas diagnósticas. (Lombardo, Ojeda, Laprovitta, & Bengoa, 2006). La variable APACHE II determino que el 45% de la población de estudio se encontró en un valor de 0-4 que indica que la probabilidad de mortalidad es del 5%, el 36 % presento una puntuación entre 5-9 que indica que la probabilidad de mortalidad es del 9%, y el 18% presento una puntuación entre 10-14 con una probabilidad de mortalidad del 15% asimismo el SOFA score arrojo que el 27% tiene un porcentaje de severidad del 1%, mientras que la población restante un porcentaje de severidad correspondiente al 3% y 25% de acuerdo a la escala(ver gráfico 4 y 5). Por otro lado, se observó que el principal diagnostico por sistema fue hematológico y neurológico debido a que el 45% y 27% de la población padecía leucemia linfoblastica aguda y linfoma no de hodking. (Ver gráfico 2). Asimismo, otra de las variables que se consideró en el estudio fue las comorbilidades puesto que estas pueden correlacionarse con la gravedad del estado de salud del paciente durante su estancia en la clínica, encontrándose que solo el 63% de la población las presento, destacándose principalmente la anemia. (Ver gráfico 3)

Si bien, para la detección de metotrexate en el plasma sanguíneo el laboratorio clínico de la FVL utiliza el método de la quimioluminiscencia directa(QL), una técnica inmunológica que se basa en el principio de la emisión de luz a través de la reacción de una enzima-sustrato en donde la concentración de la señal medida es directamente proporcional a la cantidad del analito (González, Pastor, & Callejo, 2002). Para esta prueba de inmunoensayo se emplean anticuerpos monoclonales marcados con una sonda como el éster de acridina, un fluorocromo que en presencia de activadores como el peróxido de hidrogeno e hidróxido de sodio puede oxidarse para generar la fluorescencia cuando el antígeno (analito) se ha unido al anticuerpo.(Weeks, Sturgess, Brown, & Woodhead, 1986). Una de las ventajas del inmunoanálisis es que el sistema analizador del equipo (ARCHITECT Abbott) incluye una alta simplicidad y sensibilidad dado que el límite de cuantificación (LOQ) de metotrexate puede ser inferior a $0.02 \mu\text{Mol/L}$ permitiendo determinaciones cuantitativas de hasta $1,000 \mu\text{Mol/L}$. (William E. Evans, Schentag, & Jusko, 1980).

En contraste el modelo farmacocinético que se utilizó para medir los niveles séricos está basado en una guía farmacoterapéutica de farmacocinética clínica básica que permite realizar una interpretación de las concentraciones plasmáticas de diferentes fármacos a través de una serie de ecuaciones matemáticas con las mismas unidades de concentración para la detección de metotrexate, que describen como en la práctica clínica los cambios en la creatinina, peso, la variabilidad de la dosis de cada paciente y demás pueden afectar el comportamiento de las concentraciones plasmáticas del fármaco en el tiempo.(Winter et al., 1994).

Con base a los resultados obtenidos se observó que la concentración plasmática media medida a las 24, 48 y 72 horas por el laboratorio clínico se ajusta a la concentración plasmática media teórica a los mismos tiempos de acuerdo al resultado de la prueba paramétrica de Pearson($r=1$), sin embargo es importante resaltar que esto no se evidencia individualmente, a excepción del paciente 10 (9%) cuyos valores reales no distan significativamente del valor teórico, por ello el análisis de este estudio se centra en analizar la respuesta de un medicamento antineoplásico a nivel poblacional en un determinado tiempo. No obstante en cuanto a la concentración plasmática media se puede observar que a las 24 horas la diferencia es menos significativa en comparación con las 48 y 72 horas, lo anterior se puede justificar en el sentido de que a las 24 horas la mayoría de los pacientes recibió toma de niveles plasmáticos en comparación con las 48 y 72 horas (Ver tabla 4) por lo tanto la falta de datos en estos últimos intervalos hace que la dispersión sea mayor y en consecuencia la diferencia entre la media medida y la media teórica también asimismo otra posible explicación es que la muestra a conveniencia fue muy limitada debido a que la población con mayor prescripción de metotrexate en la FVL pertenece a los pacientes pediátricos quienes se encuentran fuera de los criterios de inclusión. Sin embargo, aunque los niveles plasmáticos individuales para cada paciente disten de los niveles teóricos, se puede decir que ambos métodos resultan adecuados para evaluar el comportamiento de la concentración plasmática del fármaco en estudio, esto puede ser explicado porque en los tres intervalos de tiempo la evolución de la concentración plasmática tanto experimental como teórica de los pacientes tiene la misma tendencia con un comportamiento no lineal descendente (Ver figura 1 y 2).

Así pues, la interpretación farmacocinética a realizar indica que a las 24 horas después de haber iniciado la infusión, el fármaco se acumula hasta alcanzar una concentración de equilibrio o concentración plasmática en estado estacionario Cp_{ss} en el compartimiento central que corresponde a los tejidos altamente irrigados, en este intervalo de dosificación el fármaco se dice que el fármaco ha alcanzado su primera vida media que oscila entre 2-3 horas puesto que la pérdida y acumulación de la mayor parte de metotrexate en el cuerpo a las 24 horas está determinada por la vida media más corta, donde alrededor del 50% del medicamento ya se ha eliminado (De & Crónica, 2002). Sin embargo existe un valor límite que no puede sobrepasarse, correspondiente ha 10 umol/L ó 10×10^{-6}

molar puesto que concentraciones por encima de este valor indican que el fármaco no se está depurando lo suficiente y se asocia con una incidencia de aumento en la toxicidad que implica que se deban tomar medidas de rescate con leucovorin para que compita con MTX. (Gerencia, Comparativo, Administraci, & En, 2005) Si se analiza la $C_{pss_{24h}}$ medida, se puede observar que para el 54% de los pacientes esta concentración está por encima del valor tóxico a excepción de los pacientes 1, 3, 5 y 7 (36%) quienes aparentemente han eliminado casi que por completo el MTX. Es importante mencionar que los valores de referencia para iniciar el rescate con leucovorin son valores estándar que utiliza el laboratorio clínico de la institución para cada protocolo de quimioterapia. La acumulación también puede ser explicada porque cuando se administran dosis elevadas de MTX su toxicidad se vuelve concentración dependiente lo cual es coherente debido a que el rango de dosis de MTX que fue administrado es altamente elevado (ver tabla 3). No obstante la $C_{pss_{24}}$ predicha muestra que el 81% de los pacientes tuvo un retraso en la eliminación, esto puede explicarse por qué probablemente los pacientes pueden estar presentando un metabolismo de capacidad limitada a excepción de los pacientes 10 y 11 (18%). Por otro lado se puede ver que para la concentración plasmática experimental como teórica tienen un descenso mono exponencial desde la $C_{pss_{24h}}$ hasta la $C_{p_{48h}}$, bajo la influencia de una eliminación de primer orden (Rosenbaum, 2011) esta drástica caída ocurre porque cuando finaliza la infusión de 24 horas ya no hay una entrada del fármaco en curso y la cantidad que se elimina es la misma hasta que se alcanza las 48 horas, cabe resaltar que el control del nivel plasmático en este tiempo es crítico puesto que se espera que los niveles de MTX sean menores a $1 \mu\text{mol/L}$ ó $1 \times 10^{-6} \text{molar}$.

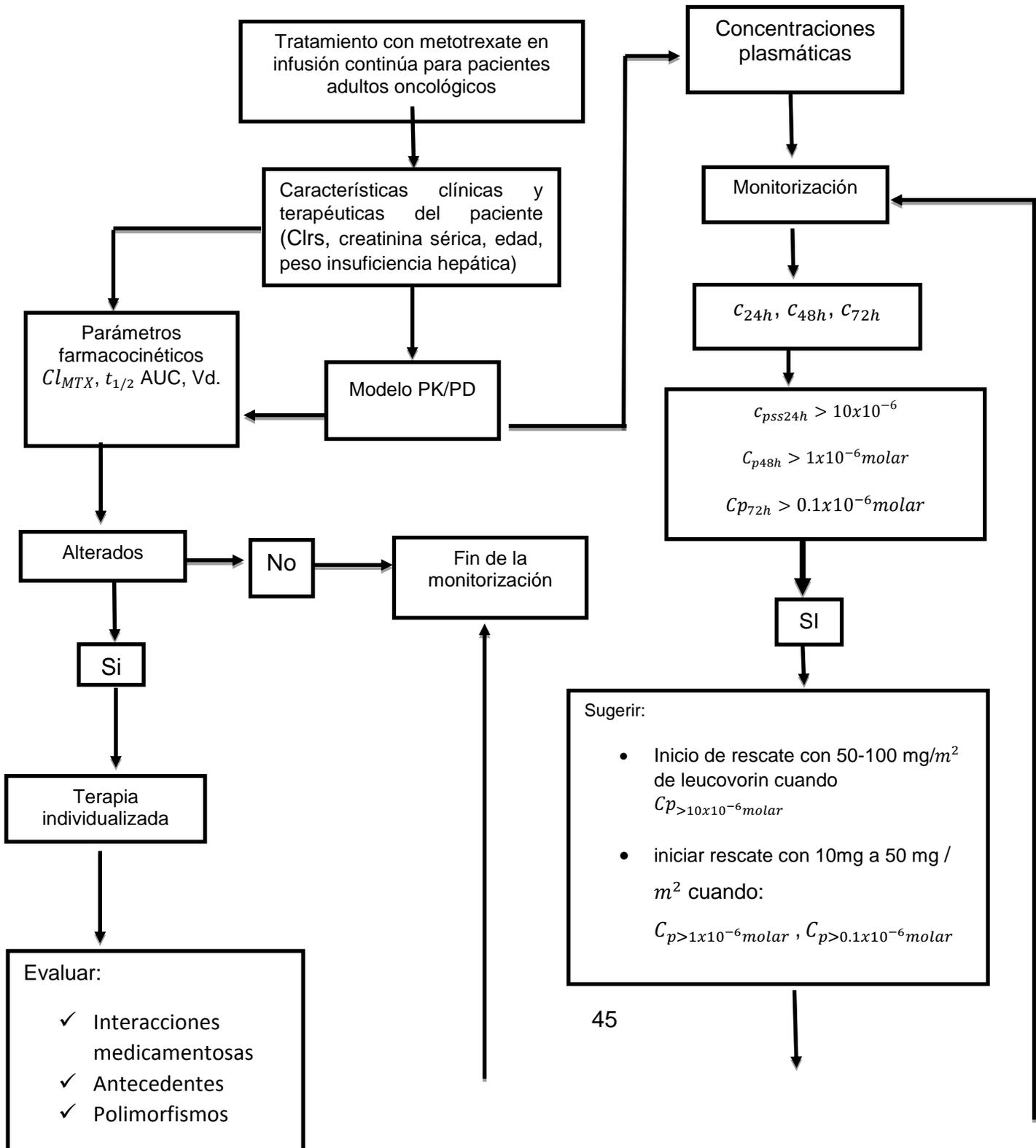
Si bien, aunque una parte significativa del fármaco ya se haya eliminado en la fase alfa, la cual se define como la fase de distribución del fármaco desde el compartimiento central al compartimiento periférico (Santillán-paredes, 2013) que se puede apreciar desde pico de $C_{p_{ss_{24h}}}$ hasta el nivel valle $C_{p_{48h}}$, cabe resaltar que la fase de eliminación también es importante puesto que a pesar de que la cantidad de fármaco disponible a las 48 horas sea muy baja, con una pequeña cantidad retenida se puede producir efectos adversos que pueden poner en riesgo la vida del paciente, sin embargo de acuerdo a los resultados obtenidos se puede observar que las concentraciones medidas muestran un rescate con éxito para el 80% de los pacientes y un rescate ineficaz para el paciente 4 (90%) puesto que su $C_{p_{48h}}$ fue mayor $1 \mu\text{mol/L}$ ó $1 \times 10^{-6} \text{molar}$ mientras que según las concentraciones estimadas por el modelo todos los pacientes ya deberían encontrarse fuera del nivel tóxico. Finalmente cuando se alcanza la $C_{p_{72h}}$ se supone que el fármaco ha alcanzado su última vida media de diez horas; aunque la cantidad en este intervalo deja de ser significativa en comparación con las 24 y 48 horas la duración de la vida media es muy prolongada por ello la incidencia en la toxicidad en este intervalo se vuelve tiempo dependiente, puesto que a una mayor exposición del fármaco en el cuerpo mayor probabilidad de efectos tóxicos. (Holmboe, Andersen, Mørkrid, Slørdal, & Hall, 2011). Lo anterior puede

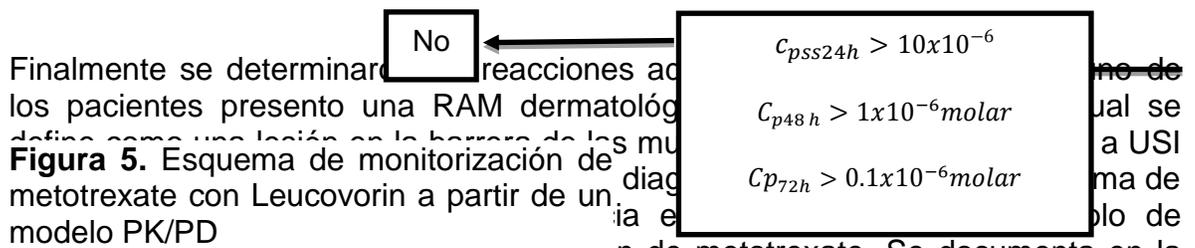
explicarse por qué durante ese incremento de tiempo, el MTX puede metabolizarse a 7-hidroxi metotrexate (7-HDMTX) un metabolito tóxico que si se analiza fisicoquímicamente tiene la particularidad de ser altamente lipófilo y por ello puede adherirse fácilmente a los tejidos poco perfundidos como el tejido adiposo, no obstante estudios han demostrado que puede acumularse en los túbulos renales y generar nefrotoxicidad, además de pasar a terceros compartimientos cuando los pacientes tienen un derrame pleural, están edematizados o presentan la acumulación de otro fluido. (González et al., 2002) En este intervalo se espera que la concentración plasmática de MTX sea menor a $0.1 \mu\text{mol/L}$ ó $0.1 \times 10^{-6} \text{ molar}$ para interrumpir el rescate con leucovorin sin embargo con base a lo medido experimentalmente solo el 54% de los pacientes presento un rescate eficaz a excepción del paciente 4 (9%) mientras que los pacientes 3, 7, 9 y 11 (36%) no recibieron toma de niveles por el laboratorio, por otro lado la $C_{p_{72h}}$ estimada con el modelo mostro que aparentemente todos los pacientes han sido rescatados satisfactoriamente en este intervalo.

Ahora bien, para la predicción de los parámetros farmacocinéticos primeramente se calculó el aclaramiento de creatinina con la ecuación de Cockcroft-Gault (ver Ec1) con este valor se pudo determinar el aclaramiento de MTX para cada paciente. La estimación de este parámetro es de vital importancia puesto que en la práctica clínica el aclaramiento indica si los órganos de eliminación principalmente riñón e hígado están depurando completamente el fármaco del plasma por unidad de tiempo o por lo contrario están presentando un retraso en la eliminación, por ello la detección de la situación renal del paciente permite al clínico tomar medidas a tiempo teniendo en cuenta que el MTX es un fármaco en el que el 90% se elimina principalmente por vía renal (Crews & Pharm, 2010). Los pacientes 1 y 7 (18%) tuvieron un menor aclaramiento de MTX por unidad de tiempo pese a que sus valores de creatinina sérica son los más altos estos se encuentran en los rangos esperados (ver gráfico 6) además no se encontró en las historias clínicas antecedentes que documentaran falla renal, si bien es importante resaltar que de acuerdo al manual de hematología clínica el MTX solo debe administrarse cuando el aclaramiento de creatinina sea superior a 50 ml/min (Andrews, n.d.). Según lo anterior se puede observar que todos los valores de aclaramiento de creatinina estimados superan dicho valor lo que confirma que todos los pacientes presentaban una función renal adecuada antes de iniciar el tratamiento con MTX (Ver tabla 8), pero si se analiza la relación entre el aclaramiento y la concentración plasmática en estado estacionario $C_{p_{ss_{24}}}$ se puede ver que de acuerdo a las concentraciones predichas la mayoría de los pacientes que presentan bajo aclaramiento de MTX como el paciente 7 tienen las $C_{p_{ss_{24}}}$ más elevadas, sin embargo esto no aplica en todos los casos debido a que las dosis son muy variables y como se había mencionado anteriormente la acumulación de MTX es dependiente de la dosis. Por otra parte, el valor de la constante de eliminación estimada refleja lo que en teoría debería de eliminarse por unidad de tiempo para cada paciente considerando que la vida media alfa de metotrexate es de 3 horas y la vida media beta de 10 horas, si se analizan los resultados de las

concentraciones reales y predichas la vida media no parece extenderse cuando se ha finalizado todo el descenso a las 72 horas a excepción del paciente 4 (9%). Otro parámetro importante a evaluar fue el volumen de distribución, el cual hace referencia al volumen aparente que refleja la distribución relativa del fármaco entre el plasma y el resto del cuerpo (Aguilera, n.d.). es un parámetro que se determina por que proporciona información acerca de la cantidad de fármaco disuelto en un volumen fisiológico de plasma (3L), fluido extracelular (15L) y agua total corporal (40L) influenciado por la unión a proteínas plasmáticas (Rosenbaum, 2011). Con respecto a este parámetro se encontró que una de las características clínicas por las que más se ve afectado es el índice de masa corporal puesto que el 18% de los pacientes que presento un IMC de 30-34.9 que indica una clasificación en obesidad grado I (ver gráfico 1) tuvo el volumen de distribución más alto correspondiente a 15.66 L mientras que el otro 18% de los pacientes con un IMC < 18 que indica una clasificación en bajo peso presento el menor volumen de distribución correspondiente a 7.92 L y 8.46 L (ver tabla 8). Ahora bien, teniendo en cuenta que el máximo volumen en el que puede distribuirse un fármaco es de 40L se puede decir que el MTX aparentemente se encuentra en el plasma y fluido extracelular con una alta unión a proteínas plasmáticas, lo cual es coherente pues si se observa la Cp_{72h} tanto experimental como teórica los valores de los pacientes están por fuera del valor toxico, que descarta la probabilidad que el 7-hidroxi metotrexate se esté acumulando en un tercer compartimento. Finalmente se encontró que la dosificación es una característica terapéutica que afecta el AUC o área bajo la curva, la cual es una medida que representa la exposición acumulativa del fármaco (Serrano & Gimeno, 2010). Con el modelo PK/PD se obtuvo que la mayor área corresponde al 81% de los pacientes que recibieron una prescripción de metotrexate por encima de 4000 mg mientras que la menor correspondió a los pacientes 1 y 9 (18%) a los que se les prescribieron dosis entre 320 y 900 mg. De esta manera partiendo del principio del AUC se pueden buscar dosis optimas de metotrexate ajustando el factor de rescate leucovorin hasta alcanzar un AUC por debajo de 0.1×10^{-7} antes de interrumpir el rescate a las 72 hasta alcanzar una concentración máxima efectiva. Es posible notar que la mayoría de los pacientes que se evaluaron recibieron un rescate exitoso con Leucovorin después de finalizar la infusión de 24 horas, de acuerdo a las concentraciones estimadas por el modelo farmacocinético y medidas por el laboratorio clínico, no obstante aunque los pacientes evaluados no presentaron antecedentes patológicos críticos que afectara la función renal o hepática antes de iniciar el ciclo de quimioterapia, se pudo analizar que el metabolismo del fármaco de un medicamento de estrecho margen terapéutico como MTX también está condicionado por un efecto farmacodinámico que depende de la variabilidad interindividual de cada paciente debido a que las condiciones genéticas pueden influir en un mayor o menor metabolismo. (Serrano & Gimeno, 2010) tal como se evidencio en las diferentes curvas los pacientes. Así pues, para que se pueda implementar como una herramienta en farmacovigilancia se propone que se realicen más estudios sobre el modelo al que más se ajuste el método analítico para medir los niveles séricos de metotrexate, con el objetivo de que en un futuro

se pueda validar y utilizar en el área asistencial y de investigación clínica pues a pesar de su complejidad el uso adecuado de un modelo farmacocinético puede servir de control cuando el laboratorio clínico no haga un reporte de los niveles de metotrexate, cuando no se extraigan las muestras sanguíneas en los tiempos exactos y cuando el resultado de la prueba analítica no sea fiable y ponga en duda la eficacia del medicamento y la decisión diagnóstica. Con respecto a lo anterior se diseñó el siguiente esquema de monitorización:





confirmó por la descripción en la evolución medica del hematoncologo, quien decide tomar un plan de acción ajustando la dosis de rescate con ácido folínico sin embargo el puntaje que se obtiene con el algoritmo de naranjo es de 0 que corresponde a la clasificación de dudosa puesto que no se evidencia mejoría del paciente con rescates de ácido folínico, y tampoco se dispone de suficiente información en la historia clínica para poder corroborar que la RAM se deba al medicamento. Se documenta en la bibliografía revisada que la hepatotoxicidad es una reacción adversa de metotrexate cuando la dosificación es prolongada puesto que sus metabolitos tóxicos pueden acumularse en los tejidos hepáticos.(West, 1997)

Por último, se determinó la incidencia de reacciones adversas asociadas al uso de metotrexate en la población de estudio como seguimiento farmacoterapéutico, dado que el conocimiento incompleto de la incidencia de las RAM representa uno de los mayores inconvenientes en la práctica terapéutica, es fundamental identificar todas las posibles variables farmacológicas para poder hacer un seguimiento adecuado al paciente. La reacción adversa de mayor incidencia fue las náuseas con un 18% de probabilidad de que se manifieste durante su estadía en UCI y hospitalización, mientras que la probabilidad de que se desarrolle una reacción adversa dermatológica por mucositis es de 9% y por elevación de transaminasas del 9% de acuerdo a las condiciones de los pacientes estudiado.

2.7 CONCLUSIONES

- Se determinó que el método utilizado para monitorizar los niveles séricos de metotrexate a las 24, 48 y 72 del laboratorio clínico de la Fundación Valle del Lili, se ajustó a un modelo farmacocinético y farmacodinámico de infusión continua en la media de la población de estudio que recibió metotrexate.
- Se describió que las características clínicas y terapéuticas de los pacientes evaluados en hospitalización y USI por las que se ven afectados los parámetros farmacocinéticos de metotrexate son el índice de masa corporal, la dosificación y el aclaramiento de creatinina como marcador de la función renal.
- Se diseñó un esquema de monitoreo con Leucovorin como terapia de rescate para monitorizar los niveles de metotrexate después de su administración teniendo en cuenta el modelo farmacocinético aplicado para una infusión continua.
- Se identificaron 3 reacciones adversas las cuales fueron: dermatológicas con una incidencia del 9%, gastrointestinal con una incidencia del 18% y hepáticas con una incidencia del 9% en el área de hospitalización y cuidados intensivos.

2.8 RECOMENDACIONES

- Es de vital importancia que se midan los niveles en los tiempos exactos y de manera continua, al igual que los demás paraclínicos para poder realizar una evaluación completa sobre la condición en la que se encuentra el paciente.
- Se recomienda que los antecedentes, las evoluciones médicas y las notas de enfermería en las historias clínicas sistematizadas en SAP se documenten de forma más completa puesto que la falta de información limita los estudios de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Absorption, O. (2001). Drug name:, (December 1994), 4–9.
- Aguilera, L. (n.d.). Tiva_Conceptos_Basicos, 9–23.
- Alimentos, I. nacional de vigilancia de medicamentos y. (2015). Guía para determinar la causalidad de RAMS, 1. Retrieved from <https://www.invima.gov.co/images/stories/formatotramite/IVC-VIG-GU001.pdf>
- andrewb. (n.d.). Appendix 15: Guideline for the administration of Intravenous High-Dose Methotrexate METICULOUS ATTENTION SHOULD BE PAID AT ALL TIMES TO CHANGES IN CREATININE CLEARANCE DURING THE HIGH DOSE METHOTREXATE PHASE. (BOTH WITHIN AND BETWEEN EACH COURSE OF METHOT, 130–132.
- Bleyer, W. A. (1978). The clinical pharmacology of methotrexate. new applications of an old drug. *Cancer*, 41(1), 36–51. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197801\)41:1<36::AID-CNCR2820410108>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197801)41:1<36::AID-CNCR2820410108>3.0.CO;2-I)
- Calvo, M.V., Garcia, M.J., Martínez, J., Fernandez, M. M. (2002). Farmacocinética clínica. *Farmacia Hospitalaria - Tomo I*, 626–627, 633. Retrieved from <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
- Cancerologia, I. nacional de. (2017). *Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015*. Retrieved from http://www.cancer.gov.co/Situacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf%0Ah <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación del Cancer en Colombia 2015.pdf>
- Crews, K. R., & Pharm, D. (2010). Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate.
- De, I., & Crónica, P. O. (2002). *Formación Continuada* (Vol. 28).
- Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
- Evans, W. E., & Christensen, M. L. (1985, December). Drug interactions with methotrexate. *Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1991.tb00582.x>
- Evans, W. E., Schentag, J. J., & Jusko, W. J. (1980). Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. *Applied Pharmacokinetics:*

Principles of Therapeutic Drug Monitoring, (October), 121.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00884.x>

Gaies, E., & Jebabli, N. (2012). Methotrexate Side Effects: Review Article. *Journal of Drug Metabolism & Toxicology*, 3(4). <https://doi.org/10.4172/2157-7609.1000125>

General, F. (n.d.). Capítulo 3: farmacología general:

Gerencia, V. N., Comparativo, L., Administraci, D. E. L. A., & En, E. (2005). Universidad Autónoma del Estado de México, 12, 13–49. Retrieved from <http://web.uqroo.mx/archivos/jlesparza/mesp112/Lectura3 NGP.pdf>

González, I. A., Pastor, A. A., & Callejo, V. M. (2002). Predicción del retraso en la eliminación de metotrexato mediante métodos bayesianos, 26, 90–95.

González Marín, G. (2015). Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Farmacocinética Clínica. *Serie Medicamentos Esenciales y Tecnología*, 1–61. Retrieved from <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ops/farmacocinetica.pdf>

Herfarth, H. H., Kappelman, M. D., Long, M. D., & Isaacs, K. L. (2016). Use of Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(1), 224–233. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000589>

Hilal-Dandan, R., Brunton, L. L., & Blengio Pinto, J. R. (2015). *Goodman & Gilman, Manual de farmacología y terapéutica*. McGraw Hill. Retrieved from <http://nebulosa.icesi.edu.co:2070/book.aspx?i=464>

Holmboe, L., Andersen, A. M., Mørkrid, L., Slørdal, L., & Hall, K. S. (2011). High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04054.x>

Howard, S. C., McCormick, J., Pui, C.-H., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. (2016). Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*, 21(12), 1471–1482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>

INVIMA. (2006). Conceptos básicos en farmacovigilancia. *Boletín de Farmacovigilancia*. Retrieved from <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>

Jiménez, Ó. E., Pemán, C. N., Rubio, F. G., Lanuza, J., Montesa, C., Salud, C. De, ... Calatayud, L. (2017). Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las RAMs en el medio hospitalario, 1–17.

- Lombardo, S., Ojeda, L., Laprovitta, J., & Bengoa, N. (2006). Uso del score SOFA para detectar el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple en pacientes críticos. *Journal of Infectious Diseases*, *The*, 9–11. Retrieved from <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-101.pdf>
- Lorenzo-Velázquez, B. 1901-1985., & Lorenzo Fernández, P. de. (2008). *Farmacología básica y clínica*. Retrieved from <http://nebulosa.icesi.edu.co:2070/book.aspx?i=3635>
- Mikkelsen, T. S., Thorn, C. F., Yang, J. J., Ulrich, C. M., French, D., Zaza, G., ... Altman, R. B. (2011). PharmGKB summary: methotrexate pathway, 679–686. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328343dd93>
- Olsen, E. A. (1991). The pharmacology of methotrexate. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *25*(2), 306–318. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70199-C](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70199-C)
- PETHEMA. (2013). Protocolo para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo BCR/ABL negativa en adultos, 1–46.
- Pinzón, C., Restrepo, L. F., Giraldo, R., & Londo, J. (2016). reumatoide . Revisión sistemática, *3*(2), 102–114.
- Rang, H., & Dale, M. (2014). *Rang y Dale Farmacología*. Elsevier. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Rosenbaum, S. (2011). *Basic Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. (I. John Wiley & Sons, Ed.).
- Sanjuán, M. M., Alós, V. G. C., & Torres, N. V. J. (n.d.). ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE MEDICAMENTOS : ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS A . Sánchez Alcaraz, (Iv).
- Santillán-paredes, H. (2013). Farmacocinética de los agentes intravenosos aplicado a la clínica, *36*, 256–258.
- Serrano, R. B., & Gimeno, I. T. (2010). Lección 3 Guión.
- Systemic, O., Drug, T.-A., & Management, R. (n.d.). Oral Systemic Therapy- Adverse Drug Reaction Management Guide.
- Torregiani, L., Caro, Y. S., & De Zan, M. M. (2018). Therapeutic monitoring of methotrexate in leukaemia patients using high performance liquid chromatography. Development, validation and clinical application of the analytical method. *Revista Del Laboratorio Clínico*, *11*(2), 64–72.

<https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.09.007>

- Valsecia, M. (2008). Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. *Farmacologia*, 135–150.
- Van De Steeg, E., Van Der Kruijssen, C. M. M., Wagenaar, E., Burggraaff, J. E. C., Mesman, E., Kenworthy, K. E., & Schinkel, A. H. (2009). Methotrexate pharmacokinetics in transgenic mice with liver-specific expression of human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (SLCO1B1). *Drug Metabolism and Disposition*, 37(2), 277–281. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.024315>
- Weeks, B. I. A. N., Sturgess, M., Brown, R. C., & Woodhead, J. S. (1986). 366 CHEMILUMINESCENCE [31] [31] Immunoassays Using Acridinium Esters, 133(1928), 366–387.
- West, S. G. (1997). Methotrexate hepatotoxicity. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 23(4), 883–915. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70365-3](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70365-3)
- Winter, M. E., Koda-Kimble, M. A., Young, L. Y., & Pol Yanguas, E. (1994). *Farmacocinética clínica básica*. Díaz de Santos.

ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo de Naranjo

Algoritmo de causalidad	Respuesta	Puntaje
¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?		
¿Se produjo la RAM después de administrar el medicamento sospechoso?		
¿Mejóro la reacción al suspender el medicamento o administrar un antagonista específico?		
¿Reapareció la reacción al re administrar el medicamento?		
¿Existen causas alternativas aparte del medicamento que pudieran haber causado la RAM?		
¿Reapareció la reacción tras administrar placebo?		
¿Se detectó el medicamento en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?		
¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?		
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?		
¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?		
¿Considera que la información es suficiente para concluir el análisis de causalidad?		
TOTAL		

Anexo 2. Variables de estudio

<u>DATOS DEMOGRAFICOS</u>											
#	VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL OPERATIVO	TIPO DE VARIABLE	MEDIDA RESUMEN	FUENTE DE LA VARIABLE	S	D	N	D	OBSERVACIÓN
1	Número de historia clínica	Numero con el que se identifica el paciente en la FVL	NA	NA	NA	Hist oria clí ni ca				D O	
2	Numero de episodio	Número de registro interno dado por la clínica	NA	NA	NA	Hist oria clí ni ca				D O	
3	Fecha de ingreso a la FVL	Fecha de ingreso del paciente a la Clínica	NA	NA	NA	Hist oria clí ni ca				D O	
4	Fecha de ingreso a UCI	Fecha de ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados intensivos	NA	NA	NA	Hist oria clí ni ca				D O	
5	Genero	Característica genotípica al nacimiento	0: hombre	Cualitativa nominal	Porcentaje	Hist oria clí ni ca				D O	
6	Edad	Tiempo transcurrido después del nacimiento del	0: 18-28 1: 29-39 2: 40-50 3: 51-61 4:62-72	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia centra	Hist oria clí ni ca				D O	

		paciente	5: 73-83 6: 84-94 7: > 95		I				
7	IMC	Relación entre altura y peso que me indica el estado nutricional y fisiológico del paciente	0: < 16 1: 17 a 18 2: 18 a 25 3: 25 a 30 4: 30 a 35 5: 35 a 40 6: >40	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Histórica clínica			DO
8	Comorbilidades	Número de enfermedades del paciente	0: 2 1: 3 2: 4 a 5 3: > 6	Cualitativa nominal	Porcentaje	Histórica clínica			DO
9	Cuales comorbilidades	Enfermedades del paciente		Cualitativa nominal	Porcentaje	Histórica clínica			DO
10	APACHE	Sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades	0: 0-4 1: 5-9 2: 10-14 3: 15-19 4: 20-24 5: 25-29	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Histórica clínica			DO
11	SOFA ingreso a UCIA	Sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas. Escala diaria medida en UCI	0: 0-5 1: 5-10 2: 10-15 3: 15-20 4: > 21	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Histórica clínica			DO
13	Diagnóstico por sistema	Estado de salud del paciente evaluado por cada sistema fisiológico	0: Neurológico 1: respiratorio 2:	Cualitativa nominal	Porcentaje	Histórica clínica			DO

			cardiovas cular 3: gastrointe stinal 4: genitourin ario 5: trauma 6: POP Qx 7: Trasplante 8: Oncológico						
1 4	Diagnósticos críticos	Estado de salud críticos o comprometidos altamente del paciente en cada sistema fisiológico	0: Shock hipovolémico 1: Shock Cardiogénico 2: Shock Séptico 3: Shock Neurogenico 4: SIRS 5: Sepsis 6: Infección Nosocomial 7: Infección de la comunidad 8: Insuficiencia respiratoria	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica			DO

			9: SDRA 10: Hemorragia subaracnoidea 11: Hematoma Subdural 12: TEC 13: Falla renal 14: Falla hepática 15: Trasplante 16: Politraumatizado 17: Quemado						
15	Antecedentes Alérgicos	Es una reacción de su sistema inmunitario hacia algo que no molesta a la mayoría de las demás personas	0: No 1: Si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D	
16	Cuales alergias	Es una reacción de su sistema inmunitario hacia algo que no molesta a la mayoría de las demás personas		Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D	
<u>VARIBLES DE MONITOREO CLINICO</u>									

Colocar Fecha										
17	SOFA	Sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis disfunciones orgánicas. Escala diaria medida en UCI	0: 0-5 1: 5-10 2: 10-15 3: 15-20 4: > 21	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica	S	D		
18	Glasgow	Escala diseñada para evaluar de manera práctica el nivel de consciencia	0: 3-4 1: 5-6 2: 7-9 3: 10-12 4: 13-15	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica	S	D		
20	Ventilación mecánica	Soporte ventilatorio externo	0: VMI 1: VMNI	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica		N	A	
21	Días ventilación mecánica	Periodo de tiempo en el que el paciente requiere ventilación mecánica	0: 1 día 1: 2-5 días 3: 5-10 días 4: > 11 días	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica		N	A	
22	ECMO	Técnica extracorpórea para proporcionar soporte cardíaco y respiratorio a pacientes cuyos pulmones y corazón están gravemente dañados y no pueden	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D		

		desarrollar su función normal.								
23	Días ECMO	Periodo de tiempo en el que el paciente requiere ECMO	0: 1 día 1: 2-5 días 3: 5-10 días 4: > 11 días	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica	S D			
24	Línea arterial	Técnica invasiva en la que se utiliza un catéter para medir o tener un control continuo de la Tensión o Presión arterial	0: no 1:si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S D			
25	Catéter Venoso Central	Cánula que se inserta quirúrgicamente que permite a los médicos administrar medicamentos y otros líquidos por vía intravenosa (IV), además de extraer sangre.	0: no 1:si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S D			
26	Catéter Swan Ganz	Es el paso de una sonda delgada (catéter) hasta el lado derecho del corazón y las arterias que van a los pulmones. Esto se hace para	0: no 1:si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S D			

		vigilar el flujo sanguíneo y la actividad cardíaca.								
27	Terapia de reemplazo renal	Procedimiento por el cual se realiza diálisis al paciente	0: no 1:si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D		
28	Tipo de TRR	Tipo de diálisis realizada al paciente	0: hemodiálisis 1: diálisis peritoneal 2: hemodilución 3: hemofiltración 4: hemodiafiltrado 5: Ultrafiltrado	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D		
29	Fiebre	Alteración de la temperatura corporal del paciente mayor a 37°C	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D		
30	Taquicardia	Velocidad excesiva del ritmo de los latidos del corazón.	0: no 1:si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D		
31	Bradicardia	Descenso de la frecuencia de contracción cardíaca a 60 latidos por minuto.	0: no 1:si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D		

32	Diarrea	Aumento de la motilidad intestinal	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D				
33	Nauseas	Sensación que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar	0: no 1: si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D				
34	Vomito	Expulsión de material proveniente del trasto esofágico y estomago	0: no 1:si	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	S	D				
35	Frecuencia cardiaca	Ritmo de latidos del corazón		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica	S	D				
36	Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso específico		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica	S	D				
37	Presión Arterial media	Permite medir las fuerzas de tensión ejercidas por las paredes de los vasos sanguíneos de las arterias sobre la sangre que contienen.		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica	S	D				

BALANCE HIDRICO

Colocar Fecha

38	Diuresis	Eliminación de orina	0: <100 1: 100-200 2: > 200	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Historia clínica			D O	
-----------	-----------------	----------------------	-----------------------------------	-----------------------	------------------------------	------------------	--	--	--------	--

PRESCRIPCION MEDICA

Colocar Fecha

39	Medicamento	Fármaco usado para tratar una enfermedad o síntoma específico		Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica			D O	
40	Vía de administración	Vía por donde se administra el medicamento	0: IV 1: Oral 2: Subcutánea 3: IM	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica			D O	
41	Unidades del medicamento	Unidad de cantidad que se le administra de medicamento a un paciente	0: mg 1: mcg 2: gr 3: UI	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica			D O	
42	Concentración del medicamento	Es la dosificación que se le administra al paciente		Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica			D O	
43	Frecuencia del medicamento	Es la frecuencia en el cual se administra el fármaco		Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica			D O	

44	Fecha de inicio	Fecha en la cual se da inicio al tratamiento con algún medicamento		NA	NA	Historia clínica			DO
45	Fecha de finalización	Fecha en la cual se da por terminado el tratamiento con algún medicamento		NA	NA	Historia clínica			DO
<u>PRESCRIPCION MEDICA</u>									
<u>Colocar Fecha</u>									
46	Hemoglobina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de hemoglobina	5 – 20 g/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enteprise			DO
47	Hematocrito	Examen clínico que permite evaluar el tamaño del hematocrito	5 – 20 g/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enteprise			DO
48	Leucocitos	Examen clínico que permite evaluar los niveles de leucocitos	0,0 – 30 $10^3/uL$	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enteprise			DO
49	Plaquetas	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Plaquetas	10 – 900 $10^3/uL$	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enteprise			DO

50	Eosinófilos #	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Eosinófilos	0,0 – 50 10 ³ /uL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Empresa				DO
51	Recuento absoluto de neutrófilos #	Examen clínico que permite evaluar los niveles de neutrófilos	0,0 – 50 10 ³ /uL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Empresa				DO
52	Recuento absoluto de linfocitos #	Examen clínico que permite evaluar los niveles de linfocitos	0,0 – 50 10 ³ /uL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Empresa				DO
53	Sodio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de sodio	50 – 200 mmol/L	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Empresa				DO
54	Potasio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de potasio	1,0 – 10 mmol/L	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Empresa				DO
55	Calcio	Examen clínico que permite evaluar los niveles de calcio	1,0 – 30 mmol/L	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Empresa				DO

56	Fosforo	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Fosforo	1,0 – 10 mg/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise				DO
57	Bicarbonato	Examen clínico que permite evaluar los niveles de bicarbonato	1,0 – 10 mg/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise				DO
58	pH arterial	Examen clínico que permite evaluar el valor de pH de la sangre	6.00 – 8.00	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise				DO
59	Creatinina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Creatinina	0,0 – 20 mg/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise				DO
60	BUN	Examen clínico que permite evaluar los niveles de nitrógeno de urea en sangre	5,0 – 100 mg/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise				DO
61	ALT	Examen clínico que permite evaluar los niveles de la transaminasa ALT	0,0 – 900 U/L	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise				DO

62	AST	Examen clínico que permite evaluar los niveles de transaminasa AST	0,0 – 900 U/L	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
63	BT	Examen clínico que permite evaluar los niveles de bilirrubina total	0,0 – 50 mg/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
64	BD	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Bilirrubina directa	0,0 – 50 mg/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
65	Fosfatasa alcalina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de fosfatasa alcalina	10 – 200 U/L	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
66	Gamaglutil transferasa	Examen clínico que permite evaluar los niveles de Gamaglutiltransferasa	10 – 200 U/L	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
67	Albumina	Examen clínico que permite evaluar los niveles de albúmina	0,0 – 10 mg/dL	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			

68	PT	Examen clínico que permite evaluar el tiempo de protrombina	0,0 – 50 Seg	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
69	PTT	Tiempo de tromboplastina parcial (TTP) mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre	0,0 – 100 Seg	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
70	INR	El International Normalized Ratio (INR) es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina	0,0 – 100 Seg	Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
71	Nivel tacrolimus	Examen clínico que permite evaluar los niveles de tacrolimus		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			
71	Nivel metotrexate	Examen clínico que permite evaluar los niveles de metotrexate		Cuantitativa continua	Medidas de tendencia central	Enterprise	SD			

ANALISIS EVENTOS ADVERSOS

Colocar Fecha

7 3	Reacciones hematológicas	Alteraciones de la función hepática	0: anemia 1: eosinofilia 2: neutropenia 3: trombocitopenia 4: leucopenia 5: leucocitosis 6: linfopenia	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	N A		
7 4	Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación	N A		
7 6	Reacciones Cardiovasculares	Alteraciones de la función cardiovascular	0: arritmia 1: Prolongación del Qt 2: puntas torcidas 3: trombocitosis 4: bradicardia 4:	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica	N A		

			taquicardia 5: hipotensión 6: hipertensión						
77	Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación			NA
79	Reacciones Neurológicas	Alteración de la función del sistema nervioso central	0: Convulsiones 1: Mareo 2: Náuseas 3: Vértigo 4: Dificultad para hablar 5: Síndrome extrapiramidal 6: Temblor 7: Cefalea 8: Convulsión 9: Delirium 10: Alucinaciones 11: Encefalopatía 12: Movimientos involuntarios	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica			NA

			13: otros						
80	Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación		NA	
82	Alteraciones metabólicas	Alteraciones de la función metabólica	1: Acidosis metabólica 2: Disminución de bicarbonato 3: Hipoglicemia 4: Hiperglicemia 5: Hipocalcemia 6: Hipercalcemia 7: Hipokalemia 8: Hiperkalemia 9: Hiponatremia 10: Hipernatremia	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia clínica		NA	

			mia 11: Hiperfosfatemia 12: Hipofosfate mia 13: Hipomagne semia 14: Dismución del ácido fólico 15: Hipercolest erolemia 16: Hipertreglic eridemia 17: Hipertiroidi smo 18: Hipotiroidis mo 19: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética						
83	Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación			NA

		fármacos							
85	Reacciones Hepáticas	Alteraciones de la función hepática	1: Aumento de fosfatasa 2: Aumento de transaminasas 3: Hiperamonemia 4: Hiperbilirrubinemia 5: Falla hepática 6: Pancreatitis 7: Prolongación INR	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica			NA
86	Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación			NA
88	Reacciones Hipersensibilidad	Reacciones adversas relacionadas con el uso de antibióticos, anticonvulsivos y	1: Fiebre 2: Necrosis epidérmica tóxica 3: DRESS 4: Síndrome de	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica			NA

		quimioterapia	Stevens-Johnson						
89	Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación			NA
91	Reacciones Gastrointestinales	Alteraciones del sistema y tracto gastrointestinal	0: Colitis Pseudomembranosa 1: Diarrea 2: Clostridium difficile 3: Aumento de amilasa 4: Deposiciones sanguinolientas 5: Hematesis 6: Náuseas	Cualitativa nominal	Porcentaje	Historia Clínica			NA
92	Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación			NA

		cuantía	maligna						
101	Puntuación de Naranjo	Metodología empleada para detectar la causalidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de fármacos	0: dudosa 1: posible 2: probable 3: definida	Cualitativa nominal	Porcentaje	Grupo investigación	NA		
103	Fecha de egreso UCI	Fecha en la que el paciente egresa de Unidad de Cuidados Intensivos		NA	NA	Historia Clínica	NA		
104	Fecha egreso FVL	Fecha en la que el paciente egresa de la Clínica		NA	NA	Historia Clínica	NA		
105	Estado del paciente al egreso	Condición en la que se le da egreso al paciente	0: Muerto 1: vivo			Historia Clínica	NA		

Anexo 3. Certificado de NIH



Certificate of Completion

The National Institutes of Health (NIH) Office of Extramural Research certifies that **Ana Realpe** successfully completed the NIH Web-based training course "Protecting Human Research Participants."

Date of Completion: 06/18/2018

Certification Number: 2846781



Anexo 4. Certificado de buenas prácticas clínicas



Anexo 5. Carta de aprobación del comité de ética de la Fundación Valle del Lili



CARTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA IRB/EC No. 233 – 2018

Santiago de Cali 14 Agosto del 2018



QUÍMICO FARMACÉUTICO:
JHON JAIRO ECHEVERRY MARTINEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
FUNDACIÓN VALLE DEL LILI

El Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili recibió el 10 Julio 2018 para aprobación Protocolo FRARAMT "Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo que reciben metotrexato y tacrolimus utilizando el modelo farmacocinético y farmacodinámico PK/PD". Registrado en este Comité con el número 1266.

En la sesión del día 18 Julio 2018 se solicitó en carta CEI – 070 modificaciones al protocolo las cuales fueron recibidas el día 13 Agosto 2018; posterior a la verificación de las mismas se decide aprobar el protocolo en mención.

Como se registrará en el ACTA No. 16 del 2018

Se realizó evaluación de manera: **Expedita**

- Protocolo del estudio Versión 1.0 del 12 de Junio del 2018.
- Investigador Principal: Qf. Jhon Jairo Echeverry Martínez.
- Co-Investigador: Dr. Luis Gabriel Parra Lara.
- Estudiantes de Química Farmacéutica: Ana María Realpe Ramos, Laura Vanessa Rivas I ranco.
- Coordinador: Qf. Jhon Jairo Echeverry Martínez.
- Sus hojas de vida con sus soportes, certificados de NIH y de Buenas Prácticas Clínicas han sido aprobadas por este Comité en la misma reunión.

APROBADO SIN MODIFICACIONES

Acuso de recibido:

- Formulario de protocolos No. 1266
- Acta de registro del Comité de evaluación metodológica # 12 del 12 Junio 2018.

El nombre de La Institución en donde se desarrollará este estudio es la FUNDACIÓN VALLE DEL LILI

Fundación Valle del Lili - Avenida Simón Bolívar Cra. 88 No. 18-49 - Teléfono. 331 90 90 ext. 4030 - Cali, Colombia

*Página Web: <http://comitedeetica.cinccali.org>

*Email: comite.etica.fvl@gmail.com