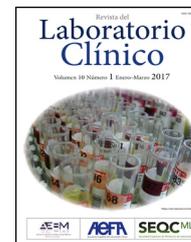


# Revista del Laboratorio Clínico

[www.elsevier.es/LabClin](http://www.elsevier.es/LabClin)



## ORIGINAL

### Monitorización terapéutica de metotrexato en pacientes leucémicos mediante cromatografía líquida de alta resolución. Desarrollo, validación y aplicación clínica del método analítico

Lucía Torregiani, Yamile Soledad Caro y María Mercedes De Zan\*

Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Recibido el 10 de mayo de 2017; aceptado el 28 de septiembre de 2017

#### PALABRAS CLAVE

Metotrexato;  
Leucemia;  
Monitorización  
terapéutica de  
fármacos;  
Cromatografía líquida

#### Resumen

**Introducción:** La monitorización terapéutica de metotrexato (MTX) es una práctica indicada en el seguimiento del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda para ajustar las dosis de rescate con leucovorina y evitar toxicidad. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el desempeño de un método bioanalítico por cromatografía líquida en el control de tratamientos pediátricos de leucemia linfoblástica aguda.

**Materiales y métodos:** Se analizó la evolución de la concentración plasmática del fármaco en 61 pacientes, divididos en 2 grupos según el tipo de tratamiento con MTX: infusión de 24 h e infusión de 36 h. Alícuotas de 250  $\mu$ L de plasma pretratado se analizaron utilizando un método analítico validado, en un cromatógrafo Agilent 1260 con una columna Zorbax Eclipse XDB-C18 (4,6  $\times$  150 mm, 5  $\mu$ m) y fase móvil compuesta por acetonitrilo y solución reguladora de acetato de sodio 0,05 mol/L a pH 3,5. La detección se efectuó a 305 nm.

**Resultados:** El método no presentó interferencias por metabolitos ni otros fármacos. El límite inferior de cuantificación fue de 0,05  $\mu$ mol/L, la precisión y la exactitud inter e intraensayo fueron aceptables en el rango (0,05-5,0  $\mu$ mol/L), verificándose un comportamiento lineal. El 29,4% de los pacientes con infusión de 24 h y el 60% de aquellos con infusión de 36 h presentaron niveles plasmáticos tóxicos de MTX, por lo que debieron adelantarse y/o reforzarse los rescates con leucovorina.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mmdezan@fcb.unl.edu.ar](mailto:mmdezan@fcb.unl.edu.ar) (M.M. De Zan).

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

1888-4008/© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Torregiani L, et al. Monitorización terapéutica de metotrexato en pacientes leucémicos mediante cromatografía líquida de alta resolución. Desarrollo, validación y aplicación clínica del método analítico. Rev Lab Clin. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.09.007>

*Conclusiones:* El método cromatográfico resultó eficiente y accesible para la monitorización terapéutica de MTX en pacientes pediátricos, permitiendo la toma de decisiones médicas pertinentes en un corto tiempo de análisis.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Methotrexate;  
Leukaemia;  
Therapeutic drug  
monitoring;  
Liquid  
chromatography

## Therapeutic monitoring of methotrexate in leukaemia patients using high performance liquid chromatography. Development, validation and clinical application of the analytical method

### Abstract

*Introduction:* Therapeutic drug monitoring of methotrexate (MTX) is a practice used during acute lymphoblastic leukaemias treatments in order to adjust the leucovorin rescue dose and avoid toxicity. The aim of this work was to evaluate the performance of a bioanalytical method based on liquid chromatography in the control of paediatric acute lymphoblastic leukaemia treatments.

*Materials and methods:* MTX plasma concentrations were evaluated in a total of 61 patients, divided in 2 groups according to the treatment: 24 h infusion and 36 h infusion. The method used 250  $\mu$ L aliquots of pre-processed plasma, using a validated analytical method, in an Agilent 1260 chromatograph with a 5  $\mu$ m Zorbax Eclipse XDB-C18 column (4.6  $\times$  150 mm) and a mobile phase composed of acetonitrile and 0.05 mol/L of a sodium acetate buffer solution at pH 3.5. The detection was performed at 305 nm.

*Results:* The method did not show interferences by metabolites or other drugs. The lower limit of quantitation was 0.05  $\mu$ mol/L. Inter- and intra-assay precision and accuracy were acceptable in the working range (0.05-5.0  $\mu$ mol/L), and linear behaviour was observed. Toxic plasma levels of MTX were observed in 29.4% and 60% of the patients from 24h infusion and 36 h infusion, respectively. Therefore, leucovorin rescue treatment was either applied earlier or reinforced.

*Conclusions:* The chromatography method was efficient and accessible for the therapeutic drug monitoring of MTX in paediatric patients, allowing appropriate medical decision making within a short time of analysis.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

### Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides que infiltran la médula ósea. Puede comprometer diferentes órganos y sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección. Es la enfermedad oncológica más frecuente en niños, representando más del 29% de los casos de cáncer en edad pediátrica, con un pico de incidencia entre los 2 y los 5 años<sup>1,2</sup>. En Argentina, entre los años 2000 y 2013 se registró un promedio de 377 casos al año en menores de 15 años, según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino<sup>3</sup>.

### Esquema terapéutico

Los esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento de LLA pediátrica en Argentina están representados en los protocolos del Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda, basados en el International BFM Study Group<sup>4</sup>.

Los pacientes son tratados de acuerdo con el grupo de riesgo al que pertenezcan: riesgo estándar, riesgo intermedio y riesgo alto, definidos según criterios tales como edad, linaje celular comprometido, respuesta inicial al tratamiento y características clínico-biológicas.

Generalmente, el tratamiento abarca 24 meses y comprende 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento. Consiste básicamente en una quimioterapia multifármaco, que incluye principalmente corticoides (prednisona, dexametasona) y antineoplásicos combinados (ciclofosfamida, metotrexato [MTX], citarabina, mercaptopurina, tioguanina, doxorubicina, daunorrubicina, vincristina, asparaginasa), en dosis definidas en los protocolos según el grupo de riesgo al que pertenezca el paciente; pero puede incluir, además, otros medicamentos que se administran en casos de alteraciones metabólicas, infecciones u otras complicaciones<sup>5-7</sup>.

### Metotrexato

El MTX es un fármaco citotóxico que se administra para el tratamiento quimioterápico de numerosas neoplasias, entre ellas la LLA. Es administrado por vía intratecal en bajas

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8543823>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8543823>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)