



**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**MONITORIZACIÓN DE LOS PARAMETROS  
BIOQUÍMICOS DE LAS ENZIMAS TGO, TGP Y  
CREATININA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE RECIBEN  
TRATAMIENTO DE METOTREXATO AÑO 2017.**

**Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico**

**Presentado por:**

- **Br. Sandoval Chujutalli Sara**
- **Br. Vega León Claudio Kolbe**

**ASESOR:**

**Dr. Q.F. PARREÑO TIPIAN JUAN MANUEL**

**Lima-Perú**

**2019**

## **Dedicatoria**

A Dios por darme la fortaleza, la salud y sabiduría para poder culminar mi carrera y desarrollarme personal y profesionalmente. Mi esfuerzo y optimismo dedicado a lo largo de mis años de estudios universitarios, son el fruto de todos quienes creyeron en mí. Este trabajo de tesis la dedico con todo mi amor y cariño a mis padres y a todos mis amigos, por su apoyo incondicional tanto moral como económico y a pesar de los obstáculos que se presentaron para cumplir esta meta deseada, siempre me enseñaron a que una caída no es una derrota sino el principio de una lucha que termina en logros y éxitos, y este es un éxito más en mi vida. A mi asesor Dr.Q.F. Juan Manuel Parreño Tipián por todo el apoyo, dedicación para la realización y culminación de esta investigación.

### **Bach. Sandoval Chujutalli Sara**

A Dios por guiar mi camino.

Este trabajo está dedicado a mis padres Claudio e Hilaria por darme su completo amor, entrega, tolerancia, entendimiento y brindarme su soporte absoluto en todo instante. A mis hermanos Ivan, Soledad y Micky por seguirme y apoyarme durante todo este período; por último y primordial está dedicado a mis dos hermosos hijos Luana y Adrián los cuales son mi motor y motivo para levantarme en seguida de cada caída y continuar adelante en mi senda profesional y personal.

### **Bach. Vega León, Claudio Kolbe**

## **Agradecimiento**

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades, es un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y agradecer a todas aquellas personas que estuvieron en el transcurso de mi vida universitaria apoyándome, les expreso mis más sinceros agradecimientos.

En primer lugar doy infinitamente gracias a Dios por darme su bendición diaria y llenarme de fuerza y valor para seguir adelante y culminar esta etapa de mi vida.

Agradezco también la confianza y el apoyo brindado por parte de mis padres, y también por darme la vida, ellos son quienes sin escatimar su esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de la suya, formándome y educándome en el transcurso de mi vida a quienes hoy les doy su recompensa, verme convertido en un profesional a quienes nunca podré pagar con las riquezas más grandes del mundo.

- 1. Br. Sandoval Chujutalli Sara**
- 2. Br. Vega León Claudio Kolbe**

## INDICE GENERAL

Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
INDICE GENERAL	iv
INDICE DE FIGURAS	vi
INDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN	10
1.1 Situación problemática	12
1.2 Marco teórico referencial	14
1.3 Estudios Antecedentes	24
1.4 Importancia y justificación de la investigación	27
1.5 Objetivo del estudio	28
1.6 Hipótesis de investigación	28
II. MATERIALES Y MÉTODOS	31
2.1 Enfoque diseño	31
2.2 Población y muestra	31
2.2.1 Población y muestra	31
2.2.2 Tamaño de la muestra	31
2.3 Variable de estudio general	31
2.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	32
2.5 Métodos de análisis estadístico	32
2.6 Instrumentos y procedimientos de recolección de datos:	35
2.7 Análisis de datos estadísticos	36
III. RESULTADOS	37
IV. . DISCUSIÓN	50
4.1 DISCUSIÓN	49
4.2 CONCLUSIONES	51
4.3 RECOMENDACIONES	53
CITAS Y BIBLIOGRAFICAS	54
ANEXOS	61
COBAS C 501	74

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Pacientes estudiados con LLA según genero .....	37
<b>Tabla 2:</b> Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGP .....	38
<b>Tabla 3:</b> Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGP por edad y sexo .....	40
<b>Tabla 4:</b> Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGP por edad y sexo según tiempo de post infusión.....	42
<b>Tabla 5:</b> Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGO por edad y sexo según tiempo de post infusión.....	44
<b>Tabla 6:</b> Pacientes estudiados con LLA según nivel de creatinina por edad y sexo según tiempo de post infusión .....	46

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según edad y sexo.....	38
<b>Figura 2:</b> Evolución según tiempo Post infusión de la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según Nivel de TGP.....	39
<b>Figura 3:</b> Valores medios de TGP (U/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017. ....	41
<b>Figura 4:</b> Evolución según tiempo Post infusión de la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según Nivel de TGO. ....	43
<b>Figura 5:</b> Valores medios de TGO (U/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017. ....	45
<b>Figura 6:</b> Valores medios de creatinina (mg/dL) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017...	47
<b>Figura 7:</b> Valores medios de Metotrexato (umol/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017...	49
<b>Figura 8:</b> Distribución de TGP en pacientes pediátricos en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 por tiempo post infusión de Metotrexato.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
<b>Figura 9:</b> Distribución de TGO en pacientes pediátricos en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 por tiempo post infusión de Metotrexato.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

## INDICE DE ANEXOS

<b>Anexos A:</b> Matriz de consistencia.....	56
<b>Anexos B:</b> Operacionalización de las variables .....	62
<b>Anexos C:</b> Declaracion de concentimiento informado .....	58
<b>Anexos D:</b> Validación del instrumento de recolección de datos analizados .....	59
<b>Anexos E:</b> Validación del instrumento .....	60
<b>Anexos F:</b> Imagenes de procesamiento de muestras.....	61
<b>Anexos G:</b> Resultado de dosaje de analitos .....	65
<b>Anexos H:</b> Especificaciones del equipo usado para el analisis.....	69
<b>Anexos I:</b> Informe del jurado evaluador .....	72

## RESUMEN

Se realizaron la monitorización de las enzimas transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) y creatinina en 30 niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) que reciben tratamiento de Metrotexato, en un Instituto Nacional Pediátrico año 2017, todas estas pruebas son necesarias y se solicitan al nivel clínico para evaluar riesgos después de iniciar el tratamiento con Metrotexato en dichos pacientes. El estudio fue de tipo no experimental cuantitativo, retrospectivo y de corte longitudinal, utilizando en el laboratorio métodos UV optimizado, el objetivo del presente trabajo fue determinar el comportamiento de los niveles séricos de las enzimas hepáticas TGO, TGP y creatinina de los niños, así como la valoración del nivel de metotrexato a las 0, 24 y 48 horas de post infusión en niños con LLA.

El resultado encontrado con respecto al tiempo de post infusión del metrotexato, se observa un aumento significativo de los niveles de TGP, pasando de un 33.3 % (0 horas) hasta un 70% (48 horas), esto significa que a medida que aumenta de tiempo de horas de post infusión, los casos estudiados fueron de 30 pacientes pediátrico con LLA , con respecto a la edad el 43,3% (13) fueron de edad preescolar es decir menores de 6 años, y los restantes fueron mayores de 6 años 56,7% (17). En cuanto al género se repartieron en dos mitades exactas 50%. A media que aumenta el tiempo de horas post infusión en pacientes pediátricos con LLA, se observa un aumento significativo de los valores de creatinina, pasando en promedio de 0.30 mg/dL en las 0 horas a 0.34 mg/dL a las 48 horas post infusión ( $p$  valor =0.007).

Se concluye que las pruebas enzimáticas TGO, TGP y creatinina se encuentran elevados en niños con LLA tratados con metrotexato, con respecto a los valores normales encontrados, esto debido al síndrome de lisis tumoral existente, que se caracteriza por alteraciones electrolíticas, destrucción masiva de células tumorales y la liberación rápida de grandes cantidades de elementos intracelulares.

**PALABRAS CLAVE:** Transaminasas, Creatinina, Leucemia Linfoblástica Aguda



## ABSTRACT

The TGO and TGP and Creatinine enzymes were monitored in 30 children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) receiving treatment with Metrotexate, in a National Pediatric Institute year 2017, all these tests are necessary and are requested at the clinical level to assess risks after starting treatment with Metrotexate in said patients. The study was non-experimental, quantitative, retrospective and longitudinal, using optimized UV methods in the laboratory, the objective of this work was to determine the behavior of serum levels of liver enzymes TGO, TGP and creatinine in children, as well as the assessment of the level of methotrexate at 0, 24 and 48 hours post infusion in children with ALL.

The result found with respect to the post-infusion time of the methotrexate, there is a significant increase in TGP levels, going from 33.3% (0 hours) to 70% (48 hours), this means that as it increases in time of post infusion hours, the cases studied were 30 pediatric patients with ALL, with respect to age 43.3% (13) were preschool age, that is, under 6 years old, and the rest were older than 6 years 56.7% (17) As for the gender, they were distributed in two exact halves 50%. As the post-infusion time increases in pediatric patients with ALL, a significant increase in creatinine values is observed, passing on average from 0.30 md / dL at 0 hours to 0.34 md / dL at 48 hours post infusion (p value = 0.007).

It is concluded that the TGO, TGP and CREATININE enzymatic tests are elevated in children with ALL treated with metrotexate, with respect to the normal values found, this due to the existing tumor lysis syndrome, which is characterized by electrolyte alterations, massive cell destruction tumor and rapid release of large amounts of intracellular elements

**KEY WORDS:** Transaminases, creatinine, Acute Lymphoblastic Leuk

## I. INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda se caracteriza por la proliferación neoplásica de cualquier célula del tejido hematopoyético. Es una enfermedad muy grave que puede ocasionar la muerte en un tiempo corto, si no se trata de manera adecuada. La leucemia se clasifica de acuerdo con la célula de la cual se origina (denominados blastos). Se reconocen dos grandes familias de leucemia aguda: la linfoblástica (LLA) y la mieloblástica (LMA), clasificación muy útil porque la leucemia aguda es un padecimiento de evolución variable, según sea el tipo de célula afectada.<sup>1</sup>

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad más importante en la hematología pediátrica, dado que es la cáncer más común en niños menores de 15 años, grupo en el que constituye el 30% de todos los cánceres; es una causa considerable de muerte tanto en países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo. Hasta 60% de los casos suele ocurrir en personas menores de 20 años, con una mayor incidencia entre los dos y cinco años en los países desarrollados; la LLA representa 76% de las leucemias en menores de 15 años. El padecimiento afecta de modo predominante al género masculino. En Estados Unidos, la incidencia de LLA en menores de 15 años es de 3 a 9 por cada 100 000 habitantes.<sup>1</sup>

Entre los esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento de LLA, los pacientes son tratados de acuerdo con el grupo de riesgo al que pertenecen: 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 de diversos fármacos, que incluye principalmente corticoides (prednisona, dexametasona) y antineoplásicos combinados (ciclofosfamida, metotrexato [MTX]).<sup>2</sup>

El metotrexato (MTX) fue el primer medicamento diseñado expresamente para el tratamiento del cáncer. Desde su introducción por *Faber* en la década de los 50 del siglo pasado, se ha explotado su potencial terapéutico en neoplasias

hematológicas, tumores sólidos, enfermedades autoinmunes y en la inducción de abortos. Por su empleo frecuente en una gran variedad de situaciones clínicas, proponemos una revisión de la toxicidad aguda inducida por esta droga. El MTX es un ácido débil que se elimina por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Cualquier alteración de la función renal se traduce en concentraciones plasmáticas por encima de valores umbrales durante más tiempo y de esta forma se agravan de los efectos adversos. Las concentraciones plasmáticas de MTX, sirven como valor predictivo de su toxicidad y probablemente también de su eficacia. Su monitoreo es una práctica clínica habitual para identificar pacientes de riesgo y establecer medidas correctoras. Con ello se ha logrado reducir la incidencia de efectos adversos graves, así como del número de muertes.<sup>2</sup>

Este medicamento ejerce un efecto citotóxico al inhibir competitivamente la reductasa del ácido fólico, una enzima esencial para la conversión del ácido fólico en las formas dihidro y tetrahidro. En consecuencia, bloquea la síntesis de pirimidinas y purinas, ácidos nucleicos y coenzimas. Además, causa cambios megaloblasticos en la medula ósea, elevación temporal de las enzimas hepáticas y fibrosis del hígado. Debido a su efecto en el metabolismo del ácido fólico, el Metotrexato es activo principalmente en fase de síntesis de ADN celular, sin embargo, su efecto en la producción proteica y de ácidos nucleicos lo hace efectivo también en las otras fases.<sup>3</sup>

Las enzimas hepáticas como las transaminasas catalizan la transferencia de un grupo amino desde un alfa-aminoácido a un alfa-cetoácido. Entre ellas destacan varias enzimas séricas, especialmente la aminotransferasa aspártica (AST o GOT) y la aminotransferasa de alanina (ALT o GPT) y constituyen un excelente marcador de lesión hepatocelular.<sup>4</sup>

Participan en la gluconeogénesis al catalizar la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina del ácido cetoglutárico para producir ácido oxalacético y pirúvico, respectivamente. La TGO está presente en las isoenzimas citosólicas y mitocondriales del hígado, músculos esquelético y cardíaco, riñón, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y glóbulos rojos. Es menos específica y sensible para el hígado. La TGP es una enzima citosólica

que se encuentra en altas concentraciones en el hígado, por lo cual es más específica de este órgano. La elevación de las transaminasas muchas veces se detecta de manera accidental, la única manera de saber si los niveles están bien o si están elevados, es por medio de exámenes clínicos de sangre. Los rangos normales de la aspartato transaminasa (AST) en hombres son de 8-40 U/L y en la mujer de 6-34 U/L, Los rangos normales de la alanino transaminasa (ALT) en hombres son de  $\leq 45$  U/L y en la mujer de  $\leq 34$  U/L.<sup>4</sup>

La creatinina es un parámetro muy útil para valorar la función renal. Utilizar e interpretar correctamente la cantidad de creatinina en sangre permite no subestimar la gravedad de la degradación de la función renal. Incluso un incremento moderado de la misma requiere el cálculo de su aclaramiento y puede revelar una insuficiencia renal ya grave. La creatinina es un derivado del metabolismo de la creatinina del músculo esquelético. Se filtra libremente en el glomérulo y, en teoría, no se reabsorbe, ni se sintetiza, ni se metaboliza en el riñón. No obstante, se secreta una cantidad variable a nivel del túbulo proximal.<sup>5</sup>

En el laboratorio se medirán la cantidad de miligramos de creatinina que hay en un decilitro de su sangre (mg/dL). Las concentraciones de creatinina en la sangre pueden variar. Cada laboratorio tiene su escala de referencia es 0,6 a 1,2 mg/dL. Si la concentración de creatinina en su sangre es apenas superior a esta referencia.<sup>5</sup>

## **1.1 Situación problemática**

Las leucemias agudas contribuyen un grupo diverso de enfermedades neoplásicas caracterizadas por la expansión masiva de células hematopoyéticas linfoides, dando lugar a la (leucemia linfoblástica aguda, LLA) o mieloide (leucemia mieloide aguda, LMA). La LLA es la más frecuente en la edad pediátrica y representa la tercera parte de todos los cánceres. El cáncer es una de las principales causas de muerte por enfermedades no transmisibles en niños mayores de un año y en adolescentes. Afortunadamente, en los últimos 50 años se han registrado avances muy importantes en el tratamiento

del cáncer infanto-juvenil. La Leucemia Linfática Aguda (LLA), que constituye la neoplasia más frecuente en la niñez y adolescencia (cerca del 80% de todas las leucemias agudas), en países desarrollados alcanza el 90% de curación.<sup>6</sup>

Las enzimas hepáticas como las transaminasas. La aminotransferasa aspártica (AST o GOT) y la aminotransferasa de alanina (ALT o GPT), y la creatinina constituyen un excelente marcador de lesión hepatocelular.<sup>(8)</sup> Es por ello que nuestro estudio evalúa al Metrotexato como medicamento causante de la elevación de las enzimas hepáticas y creatininas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, y por ello nos planteamos el siguiente problema de investigación: monitorizar los parámetros bioquímicos de las enzimas TGO, TGP y creatinina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento de metotrexato.<sup>6</sup>

La leucemia es el cáncer más común en niños y adolescentes, representa casi uno de cada tres cánceres; de cada cuatro casos de leucemia en niños y adolescentes, tres son Leucemia Linfática Aguda (LLA). La LLA es más común en los primeros años de la niñez, y ocurre con más frecuencia entre los dos y los cuatro años de edad según OPS en el año 2014. En Estados Unidos, LLA ocurre a una tasa anual de aproximadamente 41 casos por millón de personas entre los 0 y 14 años y aproximadamente 17 casos por millón entre los 15 y 19 años. Las estadísticas de supervivencia del INEN en pacientes con LLA en un periodo de revisión (julio 1996 a enero 2005), en 1,099 pacientes de 0 a 14 años, ingresados a protocolos de tratamiento de los cuales fueron evaluables 729, dieron las siguientes tasas de supervivencia a 3 años en base a su riesgo: 78.6% para el grupo de bajo riesgo, 64.3% para el grupo de riesgo intermedio y 46.2% para pacientes con alto riesgo. Son resultados que se han conseguido con protocolos de estudio bien llevados y con gran esfuerzo de todo el personal a cargo, sin embargo, se encuentra un sesgo importante en estos datos puesto que 1 de cada 3 niños que ingresó a los estudios, no fue tomado en cuenta en la evaluación final, lo más probable por abandono del tratamiento o por toxicidad del tratamiento. De modo que estos resultados probablemente sobreestiman la supervivencia de los pacientes con LLA tratados en el INEN.<sup>6</sup>

El presente estudio se realizará mediante la determinación de los niveles séricos en 0 horas, 24 horas y 48 horas, después de iniciada la infusión de Metotrexato en altas dosis a los pacientes que fueron sometidos a este tratamiento en el año 2017.

Por tal razón los parámetros bioquímicos evaluados nos permitirán relacionar con los posibles efectos secundarios, especialmente con el deterioro hepático y renal, hoy en día es un reto para todo profesional de salud en especial del Químico Farmacéutico es conocer los efectos y toxicidad de los fármacos oncológicos ya que en la actualidad los esfuerzos están puestos en poder ofrecer los medicamentos y seguros y eficaces para los pacientes. Asimismo, los resultados de este estudio servirán de base para recomendar alternativas de solución en la dosificación del paciente pediátrico con LLA.

### **Formulación del problema.**

Frente a lo expuesto nos planteamos la siguiente interrogante. ¿Cuál es el comportamiento de los parámetros bioquímicos de las enzimas hepáticas TGO, TGP y creatinina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento de Metotrexato año 2017?

### **1.2. Marco teórico referencial**

Este capítulo es la base que sustenta nuestra investigación, donde se presenta la muestra de varios trabajos de grados que sirve como antecedente de nuestro trabajo.

#### **Leucemia**

La leucemia es el trastorno oncológico más común de la infancia caracterizada por una afección de la médula ósea que origina una producción excesiva de células inmaduras denominadas blastos. Las leucemias cuentan con una gran pluralidad de características para poder ser clasificadas con base en el tipo celular que las produce o el grado de maduración de éstas. De acuerdo con las estirpes celulares que las producen, las leucemias pueden ser linfoblásticas o mieloblásticas. Las leucemias linfoblásticas son aquellas cuya celularidad deriva del estirpe linfoide, es decir, linfocitos B y T respectivamente. Mientras

que las leucemias mieloblásticas derivan de las células del estirpe mieloide como los glóbulos rojos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y plaquetas.<sup>7</sup>

Esta enfermedad representa casi uno de cada tres cánceres; de cada cuatro casos de leucemia en niños y adolescentes, tres son Leucemia Linfática Aguda (LLA). La LLA es más común en los primeros años de la niñez, y ocurre con más frecuencia entre los dos y los cuatro años de edad (OPS, 2014).<sup>8</sup>

### **Leucemias en Lima Metropolitana**

De acuerdo al Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, la incidencia total de cáncer en el periodo 2010-2012 fue de 162,9 casos por millón para los niños y 142,0 por millón para las niñas entre los 0 y 14 años de edad. El promedio anual de casos del periodo 2010-2012 fue superior en 10% al periodo 2004-2005. Las neoplasias hematológicas (leucemias) y los tumores del sistema nervioso central (SNC) fueron los más frecuentes, seguido de los linfomas. Más de un tercio (40,2%) de todas las neoplasias malignas en los niños son leucemias (62,2 por millón), cifras mayores respecto al periodo 2004-2005 (36,7% y 56,1 por millón respectivamente) (INEN, 2016).<sup>18</sup>. En febrero del presente año, la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer publicó la Incidencia Internacional de Cáncer Infantil en su volumen III, en el cual podemos observar que Lima Metropolitana tiene una tasa de incidencia en personas de 0 a 4 años de 59.9 por millón, de 32.5 casos por millón en niños de 5 a 9 años, de 31.5 casos por millón en niños de 10 a 14 años y de 28.4 por millón en adolescentes de 15 a 19 años.<sup>9</sup>

### **Leucemias agudas**

Las leucemias agudas (LA) son crecimientos neoplásicas de células hematopoyéticas inmaduras (blastos) que se caracterizan por una alta tasa de replicación y ocupan más del 20% de las células hematopoyéticas y el tejido adiposo de la médula ósea (MO), desplazando la hematopoyesis normal. Estas células pueden además aparecer en sangre periférica y otros tejidos. Los progenitores hematopoyéticos normales son de estirpe mieloide o linfoide. Aquellos progenitores mieloides más indiferenciados se encuentran en la

medula ósea normal en un bajo porcentaje de la celularidad total, mientras que los linfoides se encuentran en los órganos linfáticos y la médula ósea.<sup>10</sup>

En base a características citogenéticas definidas. En estas leucemias, además, la cantidad de moléculas que expresan los blastos copia a la célula normal en un estadio de maduración determinado, pudiéndose además de caracterizar la estirpe B o T, diferenciar distintos tipos en base al estadio de maduración de la célula transformada. Esta información inmunofenotípica es primordial en la clasificación de las LAL más ampliamente utilizada: la clasificación EGIL. Además de estas, las neoplasias más indiferenciadas pueden presentar fenotipo mixto, con antígenos mieloides y linfoides, algunas de ellas caracterizadas por alteraciones genéticas que afectan a la célula madre pluripotencial, de alto poder leucemogénico. El tratamiento quimioterápico específico de las LA puede dividirse en 3 fases: inducción a la remisión y consolidación intensificación, que son comunes a todos los subtipos de LA, y mantenimiento que forma parte del tratamiento en algunas LA, la quimioterapia de inducción incluye esquemas con altas dosis de prednisona, vincristina y L-asparaginasa, generalmente junto a una antraciclina en pacientes de alto riesgo. Existen multitud de protocolos que combinan estos fármacos, consiguiendo altas tasas de RC (por encima del 90% en niños), siendo la LAL una de las neoplasias hematológicas en las que mayor avance se ha conseguido a lo largo de la historia. La terapia con metotrexato y/o citarabina, bien profiláctica o terapéutica, debe formar parte del tratamiento desde la inducción.<sup>11</sup>

La medula ósea es el lugar donde se generan los progenitores de la serie mieloide, eritroides, granulomonocíticos y plaquetarios, por lo que su infiltración masiva por células tumorales determina un déficit cuantitativo en estas series. Las células leucémicas implican modificaciones paracrinas en el microambiente medular que impiden la correcta proliferación y maduración de las células sanas, a costa de promover su propia replicación. El descenso en la producción y maduración de eritroblastos (precursores eritroides normales) implica un descenso en la cifra de glóbulos rojos en sangre periférica, con los consiguientes síntomas de anemia: astenia, palidez, frialdad o fatigabilidad. La



afectación de la serie mieloide implica un déficit de la inmunidad innata por descenso en la cifra de neutrófilos. Se considera neutropenia grave la presencia de menos de 500 granulocitos/microlitro de sangre periférica, lo cual conlleva un alto riesgo de infecciones por gérmenes como bacterias y hongos, con alto riesgo de desarrollar diseminación hematógena y shock séptico. Entre las localizaciones más comunes de las infecciones en el momento del diagnóstico se encuentran la piel, la faringe, las vías urinarias y los tejidos acumulativos anorrectales. Los microorganismos causantes pueden provenir de la flora habitual, como los grampositivos de la piel.<sup>12</sup>

## **TIPOS DE LEUCEMIA AGUDA**

**Leucemia Linfoblástica Aguda:** La LLA se caracteriza por la reproducción descontrolada de células inmaduras linfoides llamadas linfoblastos, que predominan en la médula ósea y alteran la formación de los glóbulos rojos en la sangre normal. La LLA puede afectar la estirpe de linfocitos T o B y se presenta en adultos y niños. En la etapa pediátrica es de especial relevancia, ya que es el tipo de cáncer más común, representando el 25% de los casos.<sup>12-13</sup>

**Leucemia Mieloide Aguda:** El término «leucemia mieloide aguda» (LMA) se refiere a un grupo de trastornos hematológicos malignos de progresión rápida, fenotípica y genéticamente heterogéneos, los cuales se caracterizan por la proliferación genéticamente idénticos, desregulada de células inmaduras que han perdido la capacidad de diferenciarse normalmente.

La LMA representa del 15 al 20% de las leucemias agudas en niños y el 80% en adultos.<sup>13</sup>

## **Aspartato aminotransferasa (AST ó TGO)**

La aspartato aminotransferasa presenta una elevada actividad en el corazón, el musculo esquelético y el hígado. Los aumentos de la actividad de la AST en suero se observan habitualmente después de un infarto de miocardio, embolia pulmonar, traumatismo del musculo esquelético cirrosis alcohólica, hepatitis vírica y hepatitis inducida por fármacos.<sup>14</sup>

La aspartato aminotransferasa es una enzima bilocular (citoplasmática y mitocondrial) ampliamente difundida. Se encuentra en mayor concentración en hígado y corazón. Cualquier alteración de estos tejidos produce un aumento en los niveles de AST circulante. En pacientes con afecciones hepáticas se observan las mayores elevaciones de aspartato aminotransferasa, sobre todo en los casos de hepatitis con necrosis. La determinación de aspartato aminotransferasa adquiere importancia diagnóstica cuando sus valores se comparan con los de otras enzimas de similar origen tisular, es decir que permite completar el perfil enzimático de órganos tales como corazón e hígado.<sup>15</sup>

### **Alanina-aminotransferasa (ALT ó TGP)**

La alanina-aminotransferasa (ALT ó TGP) es una enzima unilocular (citoplasmática) cuya mayor actividad se localiza en el parénquima del tejido hepático. La actividad de ALT en eritrocitos es 6 veces superior a la del suero.<sup>16</sup>

La destrucción o cambio de permeabilidad de las membranas celulares provoca la liberación de ALT a la circulación sanguínea. Los mayores aumentos de actividad ALT en suero, se producen como consecuencia de alteraciones hepáticas. En el caso de hepatitis virales, el aumento de ALT precede a la aparición de ictericia, alcanzando un máximo luego de la observación de dicho síntoma. Si los valores permanecen elevados luego de 6 semanas, debe pensarse en la posibilidad de una hepatitis o en el comienzo de una hepatitis crónica, por lo que es de utilidad las determinaciones seriadas de la enzima. La determinación de ALT adquiere importancia diagnóstica cuando sus valores se comparan con los de otras enzimas de similar origen tisular, permitiendo así completar el perfil enzimático de órganos como el hígado.<sup>17</sup>

### **Creatinina**

La creatinina es un producto final endógeno del metabolismo humano. Su paso o aclaramiento desde la sangre al túbulo renal se realiza por filtración glomerular, no se reabsorbe por los túbulos renales y es teóricamente proporcional a su concentración en sangre.<sup>18</sup>

La creatinina es un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos). Se trata de un producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina. La medición de la creatinina es el modo más simple de monitorizar la correcta función de los riñones. La creatinina es el producto final del catabolismo de la creatina (o fosfocreatina). Se trata de un anhídrido de la creatina que se forma en los músculos por reacción espontánea e irreversible. La creatinina libre no se reutiliza en el metabolismo del cuerpo y por tanto funciona únicamente como producto de excreción de la creatina. La formación de creatinina es razonablemente constante, transformándose cada 24 horas una cantidad aproximada de un 2% de creatina en creatinina. En consecuencia, la cantidad producida diariamente esta también relacionada con la masa muscular. La creatinina filtra libremente por el glomérulo (pequeñas cantidades son reabsorbidas y también secretadas por los túbulos renales). Finalmente es excretada de forma principal por los riñones, aunque una pequeña parte con las heces.<sup>19</sup>

### **El metotrexato**

El metotrexato se describió como medicamento en 1946 y fue usado por primera vez en el tratamiento de una enfermedad humana en 1948. El metotrexato es un antagonista del ácido fólico, usado inicialmente como agente quimioterápico en las neoplasias hematológicas (principalmente leucemias). Posteriormente empezó a utilizarse con buenos resultados por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>20</sup>

Este medicamento se usa como componente de varios regímenes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemias agudas, tanto en la fase de consolidación/intensificación como sobre todo en la fase de mantenimiento asociado a la 6- mercaptopurina, es un antimetabolito análogo del ácido fólico con propiedades citotóxicas. Actúa principalmente sobre la fase S del ciclo celular. Su efecto citotóxico se debe a que se une irreversiblemente a la enzima

dihidrofolato-reductasa ácida, acción que impide la formación del ácido tetrahidrofólico a partir del ácido dihidrofólico.<sup>21</sup>

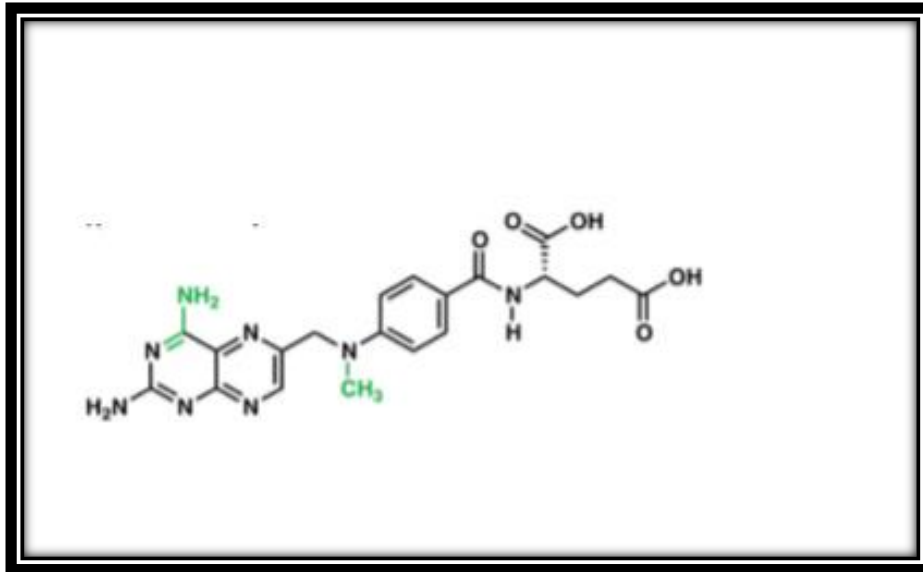
El metotrexato (MTX) es un análogo estructural del ácido fólico que actúa inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), la cual participa en la formación del ácido folínico que es necesario para la formación del nucleósido timidina, requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas

Es un fármaco que se ha empleado en el tratamiento del cáncer, de las enfermedades reumáticas y en la inducción de aborto terapéutico.<sup>22</sup>

### **Mecanismo de acción:**

Antineoplásico e inmunosupresor antagonista del ácido fólico. Interfiere en procesos de síntesis de ADN, reparación y replicación celular; puede disminuir el desarrollo de los tejidos malignos sin daño irreversible en tejidos normales.

El metotrexato inhibe competitivamente la dihidrofolato-reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato, el cofactor necesario para la transferencia de un carbono en muchas reacciones metabólicas. Algunas de estas reacciones afectan la proliferación celular, incluyendo la síntesis de ácido timidílico y de los precursores nucleótidos del DNA y RNA. La inhibición de la timidilato-sintasa es, quizás, el efecto más importante del metotrexato resultando en una inhibición de la síntesis del DNA. Los efectos inhibidores del metotrexato dependen de sus concentraciones intracelulares, y los tejidos con mayor metabolismo celular y crecimiento más rápido son los más afectados. Entre estos, se encuentran los tejidos neoplásicos, los folículos capilares, las células epiteliales del tracto digestivo y las células de la médula ósea. El metotrexato inhibe la proliferación celular en las fases S del ciclo celular. En dosis altas (> 30 mg/m<sup>2</sup>) el metotrexato inhibe las células en la fase S y ralentiza la entrada desde G1 a S.<sup>23</sup>



**Figura 1.** Estructura química del metrotexato tomada de la Revista clínica de reumatología

El mecanismo de acción por el cual el MTX actúa como fármaco antitumoral se comprende bien (fig. 2): la dihidrofolato reductasa es la enzima que transforma el ácido dihidrofólico en tetrahidrofólico. El MTX, al mostrar mayor afinidad por la enzima bloquea de forma reversible su actividad, reduciendo así la síntesis de tetrahidrofólico. Además, el MTX intracelular, en forma de poliglutamatos, impide la síntesis de purinas al bloquear la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC), la enzima terminal de esa ruta metabólica<sup>4</sup>. Igualmente inhibe la síntesis de pirimidinas al bloquear la timidilato sintetasa.<sup>24</sup>

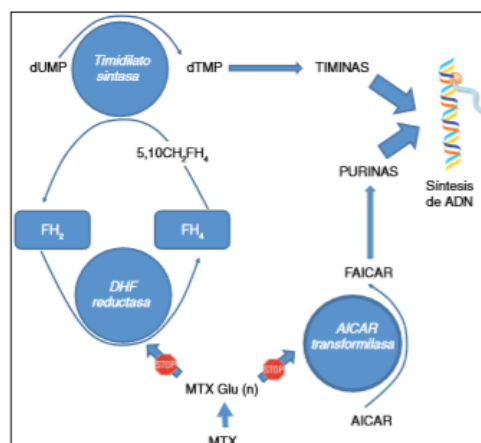


Figura 2. Imagen del mecanismo antitumoral del metotrexato (MTX)

El MTX se metaboliza en el hígado en un 10% (según ficha técnica) o entre un 5-7% según otros autores.<sup>31-32</sup> dando como principal metabolito el 7-hidroxi metotrexato, una molécula activa que contribuye a prolongar el efecto terapéutico del MTX. Además de este metabolito principal, hasta un 5% de la dosis administrada de MTX se metaboliza en el intestino en ácido 4-amino-desoxi-N10-metilpteroico por acción de la flora intestinal.<sup>33</sup> La excreción del MTX, en su mayor parte inalterado, se produce fundamentalmente por vía renal mediante filtración glomerular y secreción activa en el túbulo proximal. Aproximadamente el 5-20% de MTX y el 1-5% de 7-hidroxi metotrexato se eliminan por vía biliar. Existe un importante flujo sanguíneo enterohepático. En caso de insuficiencia renal, la eliminación se retrasa de forma importante.<sup>25</sup>

### **Reacciones adversas**

En general son poco importantes y pueden manejarse sin necesidad de interrumpir el tratamiento. La alopecia, la estomatitis o la intolerancia gastrointestinal pueden prevenirse o reducirse con la administración concomitante de ácido fólico o ácido folínico. Menos frecuentes son la leucopenia, que remite con la retirada del fármaco, y la disminución de la actividad de la médula ósea. El daño hepático no suele ser frecuente; se han descrito elevaciones ocasionales de las transaminasas hepáticas, que revierten con la interrupción del tratamiento. En todo caso, el empleo conjunto de otro fármaco hepatotóxico debe evaluarse cuidadosamente.<sup>26</sup>

### **Marco legal**

La Ley General de Salud 26842 en los numerales I y II señalan que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo.

### **Definición de cáncer:**

El cáncer es una de las principales causas de muerte por enfermedades no transmisibles en niños mayores de un año y en adolescentes. Afortunadamente, en los últimos 50 años se han registrado avances muy

importantes en el tratamiento del cáncer infanto juvenil. La Leucemia Linfática Aguda (LLA), que constituye la neoplasia más frecuente en la niñez y adolescencia (cerca del 80% de todas las leucemias agudas), en países desarrollados alcanza el 90% de curación. El éxito de este logro radica en brindar un diagnóstico oportuno basado en una sospecha clínica evidente y la oportunidad de brindar tratamiento rápido y adecuado en centros que disponen de recursos humanos y técnicos especializados. Y así ofrecer mejor calidad de vida ante esta situación.<sup>27</sup>

La ley de organizaciones y funciones del Ministerio de salud, mediante el decreto legislativo N° 1161 en el numeral 1 del artículo 3, dispone como ámbito de competencia la salud de las personas, al Ministerio de Salud.

Reglamento de Organización y funciones del Ministerio de salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado por Decreto Supremo N° 011-2017-SA, establece que la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, es el órgano de línea del Ministerio de Salud, dependiente del Ministerio de Salud, dependiente del Viceministro de salud Pública, competente para dirigir y coordinar las intervenciones estratégicas de salud pública entre otros, en materia de prevención y control del cáncer.

R.M. N° 383-2017/MINSA. Aprueban el Plan Nacional para la Atención Integral de la Leucemia Linfática Aguda en pacientes de 1 a 21 años: 2017 -2021, con la finalidad de contribuir a reducir la mortalidad por Leucemia Linfoblástica Aguda.

Decreto legislativo N° 1161, Ley de Organizaciones y Funciones del Ministerio de Salud y el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado por Decreto Supremo N° 011-2017-SA. Resuelven lo siguiente.

Artículo 1. Aprobar el Documento Técnico “Plan Nacional para la Atención Integral de la Leucemia Linfática Aguda en pacientes de 1 a 21 años: 2017 - 2021”, que es documento adjunto forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.

Artículo 2. Disponer que la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública sea responsable de la difusión y monitoreo hasta el nivel regional del referido Documento Técnico, así como brindar asistencia Técnica.

Artículo 3. Encargar a las Direcciones de Redes Integradas de Salud, Direcciones Regionales de Salud, las Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces, la difusión, monitoreo y cumplimiento del mencionado Documento Técnico en el ámbito de sus respectivas jurisdicciones.

Artículo 4. Encargar a la Oficina de Transparencia y Anticorrupción de la Secretaría General la publicación de la presente Resolución ministerial en el portal institucional del Ministerio de Salud.

**Decreto Supremo N° 009-2012-SA, que declara de Interés Nacional la Atención Integral del Cáncer y Mejoramiento del Acceso a los Servicios Oncológicos en el Perú.**

La finalidad del presente plan es contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad por cáncer, mediante el mejoramiento del acceso a la oferta de servicios de salud oncológicos, estos incluyen servicios, promoción, prevención, diagnóstico temprano, diagnóstico definitivo, tratamiento y cuidado paliativo a nivel nacional en forma progresiva de acuerdo al desarrollo tecnológico a la disponibilidad de recursos.<sup>28</sup>

### **1.3. Estudios antecedentes**

#### **1.3.1 Antecedentes internacionales**

Torregiani, L (2018), en un estudio titulado monitorización terapéutica de metrotexato en pacientes leucémicos mediante cromatografía líquida de alta resolución, Metodología 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 24h e infusión de 36h. Alícuotas de 250µL de plasma pretratado se analizaron utilizando un método analítico validado, en un cromatógrafo Agilent 1260 con una columna Zorbax Eclipse XDB-C18 (4,6×150mm, 5µm) y fase móvil compuesta por acetonitrilo y solución



reguladora de acetato de sodio 0,05mol/L a pH 3,5. La detección se efectuó a 305nm. Según los Resultados el método resultó eficiente y accesible para la monitorización terapéutica del medicamento en pacientes pediátricos, permitiendo la toma de decisiones médicas pertinentes en un corto tiempo de análisis.<sup>29</sup>

Medina, M. (2017) en un estudio Titulado el polimorfismos de los genes del receptor de folatos reducidos y dihidrofolato reductasa asociados a la farmacocinética y hepatotoxicidad del metotrexato en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, el cual Se analizaron las muestras de 16 pacientes de la unidad de Hemato-Oncología del Hospital para el Niño del IMIEM. Metodología Para determinar si existe una relación entre el genotipo del gen RFC y un incremento de las transaminasas hepáticas realizó una prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Mann-Whitney para evaluar la relación de los genotipos y las variables farmacocinéticas o hepáticas, en donde las muestras fueron tratadas como datos no apareados y los grupos se trataron de manera independiente, utilizo prueba de  $\chi^2$  para obtener intervalos de confianza (ICs) del 95% para cada polimorfismo. En el Resultado Se encontró que no existe relación entre el polimorfismo del gen RFC con los valores de concentración plasmática de metotrexato a las 0, 24 y 48 h, TGO, TGP, Cl y t1/2.<sup>30</sup>

Zaruma F. y Col. (2015) En un estudio Titulado IMPACTO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LA VÍA METABÓLICA DEL METOTREXATO SOBRE LA SOBREVIDA DE NIÑOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA), teniendo como Objetivo: Determinar la asociación de 10 polimorfismos genéticos de la vía del folato: en transportadores celulares (COL18A1, SLC19A1, ABCB1 y ABCC5) y las enzimas folilpoliglutamil sintetasa (FPGS) y xantina oxidasa (XO), con la supervivencia de los niños con leucemia linfoblástica aguda. En Cuya Metodología: se estudiaron 39 niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con MTX y 102 controles sin la enfermedad, a quienes mediante PCR, se les determinaron 10 polimorfismos en la vía del folato. Durante 5 años de seguimiento se determinó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total, y su relación con su genotipo. Teniendo como Resultado: Cuatro polimorfismos no

estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg COL18A1 (rs2274808), ABCC5(rs9838667 y rs3792585) y XO(rs17011368). Únicamente el rs17011368 de XO se asoció con riesgo de estar presente en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda cuyo OR fue 9,771(IC95% 4.974-19.196, p=0,001). El FPGS (rs1544105) afectó la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total.<sup>31</sup>

Maldonado E, y Col. (2019) en su estudio Titulado Lesión hepática inducida por quimioterapia en niños. La lesión hepática inducida por fármacos debida a quimioterapia es una causa importante de morbilidad en enfermos oncológicos, aunque sus manifestaciones clínicas son poco conocidas. Tuvo como Objetivo determinar las características (formas de presentación, gravedad y tipo de lesión) de la hepatotoxicidad por quimioterapia en niños tratados por cáncer. Metodología en el estudio utilizaron un total de 22 enfermos oncológico en los que, tras descartar otras causas de aumento de transaminasas (infecciosa, metabólica, autoinmune o hereditaria), se concluye, según la escala de causalidad CIOMS, que se trata de un episodio posible, probable o definido de lesión hepática por fármacos. En el Resultado obtuvieron que el metotrexato fue el fármaco implicado con mayor frecuencia. El patrón histológico de daño predominante fue hepatocelular. Solo 2 episodios fueron clasificados de graves. Tuvo como **Conclusiones**, según la escala de causalidad CIOMS, que se trata de un episodio posible, probable o definido de lesión hepática por fármacos. Resultados: Todos los niños tuvieron más de un episodio de hepatotoxicidad, en total se analizan 98 episodios. Metotrexato fue el fármaco implicado con mayor frecuencia. El patrón histológico de daño predominante fue hepatocelular. Solo 2 episodios fueron clasificados de graves.<sup>32</sup>

### 1.3.2 Antecedentes nacionales

Moya S, (2015) según su estudio Titulado: Parámetros bioquímicos enzimáticos (ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GT, LDH) en niños con leucemia linfoblástica aguda antes del tratamiento antineoplásico. Metodología Su estudio fue de tipo prospectivo experimental, observacional, de corte transversal, en 30 niños con LLA entre 2 y 15 años, en diversos Centros Neoplásicos de Lima. En los resultados los valores séricos de ALT estuvieron incrementados en el 33,3% de niños y en el

41,7% de niñas; solamente el 25% de niñas presentaron valores incrementados de  $\gamma$ -GT; la ALP estuvo incrementada en el 44,4% de niños y en el 66,7% de niñas. Por otro lado, los niveles de LDH estuvieron incrementados en el 55,6% de niños y en el 41,7% de niñas. Las pruebas enzimáticas LDH, AST, ALT y ALP se encontraron aumentados en niños con LLA con respecto a los valores normales.<sup>33</sup>

Salas N, Reyes J.(2013), realizaron un Estudio Titulado parámetros bioquímicos como la Transaminasas, Fosfatasa Alcalina, Gamma Glutamyltransferasa (GGT), y Lactato Deshidrogenasa (LDH) en 30 niños con leucemia linfoblástica aguda, en diversos centros neoplásicos, la Metodología del estudio realizado fue de tipo experimental, observacional y de corte transversal utilizado en el laboratorio métodos de UV optimizado, el Objetivo de este trabajo fue determinar los parámetros bioquímicos de estas enzimas en niños con LLA. En donde tuvieron como Resultado que las pruebas enzimáticas LDH, AST, ALT y FA se encuentran aumentados en niños con LLA con respecto a los valores normales, debido al síndrome de la destrucción tumoral caracterizada por alteraciones electrolíticas y la destrucción masiva de células tumorales.<sup>34</sup>

Mamani A. (2017) en un estudio Titulado “características clínico epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en el periodo 2007-2017, tuvo como Objetivo determinar las características clínico, de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda, en este trabajo utilizaron historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto, Metodología El estudio fue de tipo descriptivo. Se tomó la totalidad de la población de 79 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Utilizaron la técnica de llenado de la ficha de recolección de datos, obteniendo como Resultado la frecuencia del total de casos de pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda fue incrementándose de 5 casos en el 2007 hasta 11 casos por año en el 2017 y que la mayoría de pacientes son natural y procedentes de la ciudad de Arequipa de sexo femenino, La mayoría de los pacientes presentó anemia severa, leucocitosis y plaquetopenia moderada y severa; así como.<sup>35</sup>

Carlos A, (2014) según su estudio Titulado características clínicas y epidemiológicas diagnóstica de leucemia aguda debut en el hospital regional de Cajamarca indica que de 52 pacientes entre adultos y niños de ambos sexos fueron diagnosticados de Leucemia Aguda, de los cuales el 50% fueron varones y 50% mujeres, el grupo etario más afectado fue el de los pacientes entre 22 y 55 años, siendo los pacientes procedentes de zona rural los más afectados (65,4%). Hubo un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados de Leucemia Aguda en el año 2013, falleciendo un solo paciente en el período de estudio. Se evidenció que el síntoma principal al ingreso en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda fue la astenia y el signo principal al ingreso fue la palidez. Se evidenció que la mayoría de los pacientes presentaron hemoglobina inferior a 7 g/dL (57,7%), recuento de leucocitos entre 10000 a 50000 x mm<sup>3</sup> (46,2%), y recuento de plaquetas inferior a 50000 x mm<sup>3</sup> (53,8%). La mayoría presentó un tiempo de hospitalización de 4 a 7 días. El diagnóstico de Leucemia Aguda se presentó con mayor frecuencia en los estudiantes .<sup>36</sup>

Villaneria L, (2018) en su estudio Titulado “Seguimiento Farmacológico en paciente con leucemia lisfoblastica aguda en el servicio hematológico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins. Tuvo como Objetivo determinar los resultados del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, para ello la Metodología utilizada fue un estudio prospectivo, observacional, longitudinal de tipo descriptivo. La población de estudiada fue de 37 pacientes diagnosticados con LLA mayores de 18 años. La recolección de datos se realizó, mediante el seguimiento farmacoterapéutico empleando el procedimiento validado por el Departamento de Farmacia. Se identificaron en total 358 PRM de los cuales 63 fueron potenciales y 295 fueron reales; asimismo 22 fueron de necesidad, 17 de efectividad y 319 de seguridad; de los PRM de seguridad los más frecuentes fueron las RAMs a nivel de los sistemas hematológico y gastrointestinal. Tuvieron como resultado con respecto a las interacciones medicamentosas, los medicamentos que se encontraron frecuentemente involucrados fueron el metotrexato, alopurinol, fluconazol y ondansetrón . Mientras que del total de intervenciones farmacéuticas realizadas fueron sobre la educación del paciente.<sup>37</sup>

#### **1.4. Importancia y justificación de la investigación:**

Según la OMS-OPS El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente, lo que aumenta la oportunidad de curación. En los últimos años se han registrado avances muy importantes en el tratamiento, como la introducción de la radioterapia y la quimioterapia, así como la creación de nuevos protocolos clínicos controlados y pautas más adecuadas para cada neoplasia y para cada paciente. El tipo de cáncer más común en los niños, la leucemia linfoblástica aguda, era considerada fatal hasta hace 30 años. Hoy, su tasa de supervivencia a 5 años supera el 70%, lo que implica que la mayoría de los pacientes puede curarse.

Sin embargo, la situación es diferente para los niños con cáncer de los países en desarrollo. Se estima que su supervivencia al cáncer es entre 10 y 20% menor que la de aquellos en su misma situación en países desarrollados. Las causas de esta situación se adjudican al diagnóstico tardío, el limitado acceso al tratamiento, su abandono y la recurrencia de la enfermedad <sup>(9)</sup>.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia más común en edad pediátrica. Los pacientes son expuestos a tratamientos agresivos, una de las drogas que es administrada es el Metotrexato. Esta droga presenta una excelente eficacia en el tratamiento de LLA, pero también se asocia a una gran manifestación de efectos secundarios. El presente estudio se realizará mediante la determinación de los niveles séricos en 0 horas, 24 horas y 48 horas, después de iniciada la infusión de metotrexato en altas dosis a los pacientes que fueron sometidos a este tratamiento en el año 2017.

Por tal razón con los niveles enzimáticos medidos en las horas mencionadas se tratarán de relacionar con los posibles efectos secundarios, especialmente en relación con el deterioro hepático y renal, constituyendo un reto para todo profesional de salud en especial del Químico Farmacéutico conocer los efectos y toxicidad de los fármacos oncológicos ya que en la actualidad los esfuerzos están puestos en poder hacer los medicamentos mucho más eficientes y seguros para los pacientes.

Asimismo, los resultados de este estudio servirán de base para recomendar alternativas de solución en la dosificación del paciente pediátrico con LLA.

## **1.5. Objetivo del estudio.**

### **1.5.1. Generales:**

- Determinar el comportamiento de los niveles séricos de las Enzimas hepáticas: TGO y TGP y renales: Creatinina en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

### **1.5.2. Específicos:**

- Cuantificar las enzimas hepáticas TGO y TGP en pacientes pediátricos con LLA, en suero a las 0 horas, 24 horas y 48 horas post infusión en pacientes pediátricos con LLA
- Determinar la creatinina en pacientes pediátricos con LLA, en suero a las 0 horas, 24 horas y 48 horas post infusión en pacientes pediátricos con LLA.

## **1.6. Hipótesis de investigación.**

¿El tiempo de post de metotrexato en sangre, traerá como consecuencia la elevación de las enzimas TGO, TGP y creatinina en pacientes pediátricos con LLA.?

## **II. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1 Enfoque diseño**

Se realizó un estudio de tipo no experimental cuantitativo, retrospectivo y de corte longitudinal y correlacional en el Instituto Nacional Pediátrico, en una muestra de 30 niños.

### **2.2 Población y muestra**

#### **2.2.1 Población y muestra**

Muestra utilizada fue 30 pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA de un Instituto Nacional Pediátrico. Utilizando el suero sanguíneo durante el mes de enero del 2017 hasta octubre del 2017 estas muestras se obtuvieron gracias al apoyo del personal médico del Instituto. Debido a que el interés se centra en estimar porcentajes se fijó el tamaño de la muestra.

**2.2.2 Tamaño de la muestra** 30 muestras, pues la estimación funciona a partir de estos tamaños mínimos, (Cordova Zamora Manuel, Estadística Aplicada, editorial Moshera, lima Perú 2006.) En cuanto el tamaño es también adecuado para la prueba no paramétrica de Friedman.<sup>38</sup>

### **2.3 Variable de estudio general**

#### **2.3.1** Variable dependiente:

- Pacientes pediátricos con LLA que reciben tratamiento con Metotrexato

### 2.3.2 Variable independiente

- Nivel de enzimas hepáticas en sangre.
- Nivel de creatinina en sangre

## 2.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

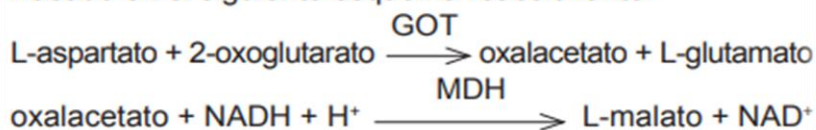
## 2.5 Métodos de análisis estadístico

### Determinación de GOT. Método cinético

La aspartato aminotransferasa es una enzima bilocular (citoplasmática y mitocondrial) ampliamente difundida. Se encuentra en mayor concentración en hígado y corazón. Cualquier alteración de estos tejidos produce un aumento en los niveles de AST circulante.

#### FUNDAMENTOS DEL METODO

Basado en el siguiente esquema reaccionante:



### Reactivos Provistos

**A. Reactivo A:** viales conteniendo 2-oxoglutarato, nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), malato deshidrogenasa (MDH) y lactato deshidrogenasa (LDH).

**B. Reactivo B:** solución de buffer TRIS pH 7.8 (a 30 °C) con L-aspartato.

### Instrucciones Para Su Uso

**Reactivo B:** listo para usar.

**Reactivo A;** preparación: agregar 20 ml de Reactivo B a un frasco de Reactivo A. Tapar, agitar hasta disolución completa y fechar.

### Procedimiento



## I- Macrotecnica

- En una cubeta mantenida a 30-37 °C, colocar:
- Reactivo A reconstituido 2 ml
- Muestra 200 ul

Mezclar inmediatamente y disparar simultáneamente el cronómetro. Luego de 1 minuto registrar la absorbancia y luego a los 1, 2 y 3 minutos de la primera lectura. Determinar la diferencia promedio de absorbancia/min ( $\Delta A/\text{min}$ ), restando cada lectura de la anterior y promediando los valores. Utilizar este promedio para los cálculos.

### Valores De Referencia

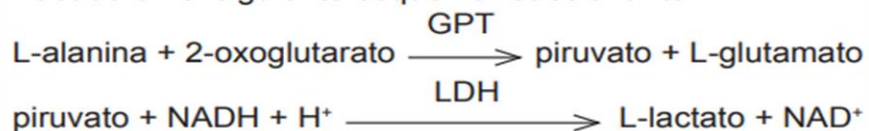
- Hombres hasta  $\rightarrow$  38 U/L
- Mujeres hasta  $\rightarrow$  32 U/L

### Determinación de GPT. Método cinético

La alanina aminotransferasa (ALT o GPT) es una enzima unilocular (citoplasmática) cuya mayor actividad se localiza en el tejido hepático. La destrucción o cambio de permeabilidad de las membranas celulares provoca la liberación de ALT a la circulación sanguínea.

#### FUNDAMENTOS DEL METODO

Basado en el siguiente esquema reaccionante:



### Reactivos Provistos

**Reactivo B:** listo para usar.

**Reactivo A;** preparación: agregar 20 ml de Reactivo B a un frasco de Reactivo A. Tapar, agitar hasta disolución completa y fechar.

### Procedimiento

## I- Macrotecnica

En una cubeta mantenida a 30-37°C, colocar: Reactivo A reconstituido 2 ml

Muestra 200  $\mu$ l Mezclar inmediatamente y disparar simultáneamente el cronómetro. Luego de 1 minuto registrar la absorbancia y luego, a los 1, 2 y 3 minutos de la primera lectura. Determinar la diferencia promedio de absorbancia/min ( $\Delta A/\text{min}$ ), restando cada lectura de la anterior y promediando los valores. Utilizar este promedio para los cálculos.

### Valores De Referencia

- Hombres hasta  $\rightarrow$  41 U/L
- Mujeres hasta  $\rightarrow$  31 U/L

### Determinación de Creatinina. Método cinético

La creatinina, compuesto sumamente irreversible, se elimina del organismo casi exclusivamente por filtración renal. Su determinación en suero, así como la depuración de creatinina endógena constituyen parámetros importantes para el diagnóstico de diversas afecciones renales en el organismo.

### Fundamento Del Método

La creatinina reacciona con el picrato alcalino (reacción de Jaffe) produciendo un color rojo. La velocidad de esta reacción, bajo condiciones controladas, es una medida de la concentración de creatinina de la muestra puesto que se comporta como una reacción cinética de primer orden para la creatinina. Por otra parte, se ha demostrado que los colores no-creatinina que interfieren en la mayor parte de las técnicas convencionales, reaccionan dentro de los 30 segundos de iniciada la reacción. De manera que entre los 30 segundos y los 5 minutos posteriores al inicio de la reacción, el incremento de color se debe exclusivamente a la creatinina.

### Reactivos Provistos

**Reactivo A:** solución de Ac. Pícrico 12,7 mmol/L y laurilsulfato de sodio 8,4 mmol/L.

**Reactivo B:** solución de borato 53 mmol/L e hidróxido de sodio 970 mmol/L.

**Standard\*:** solución de creatinina 20 mg/L.

### Procedimiento

Equilibrar el Reactivo de Trabajo a la temperatura de reacción (25 °C). Antes de agregar la muestra, llevar el aparato a cero con agua destilada. En dos cubetas espectrofotométricas marcadas S (Standard) y D (Desconocido), colocar:

	S	D
Reactivo de Trabajo (ml)	1,2	1,2
Standard (ml)	0,2	---
Muestra(suero sanguíneo ml)	---	0,2

Mezclar inmediatamente, iniciando al mismo tiempo el cronómetro y proseguir la incubación. A los 30 segundos exactos medir la absorbancia (S1 y D1) y continuar la incubación. Medir nuevamente la absorbancia (S2 y D2) a los 5 minutos (4 minutos 30 segundos después de la primera lectura).

### Valores De Referencia

Suero o plasma:

- Hombre → 0,7 – 1,3 mg/dL
- Mujer → 0,6 – 1,1 mg/dL

### 2.6 Instrumentos y procedimientos de recolección de datos:

- Se solicitó la autorización a través del consentimiento informado a los apoderados de cada paciente.
- Se procesó las muestras sanguíneas de los pacientes con LLA.
- Se realizó el procesamiento de datos de cada uno de las muestras.
- Se realizó la tabulación de los datos.

- Este estudio se realizó entre los meses de enero y octubre del 2017, el equipo de trabajo está conformado por ambos bachilleres, los cuales realizaron el procesamiento de las pruebas de los parámetros bioquímicos enzimáticos en el laboratorio y llenado de los resultados e información en la ficha de datos, bajo la supervisión del asesor de la tesis.

## **2.7 Análisis de datos estadísticos**

El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva como la distribución de frecuencias. Dichos resultados se registraron en un instrumento de recolección de datos y posteriormente la información se almaceno en una base de datos y se analizaron con el programa informático Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 20 para Windows 2018

### III. RESULTADOS

#### Tabla 01 Pacientes estudiados con LLA según genero

En la tabla 01 se observa la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según edad y sexo

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad	Pre escolar	13	43,3
	Escolar	17	56,7
Sexo	Masculino	15	50,0
	Femenino	15	50,0
Total		30	100,0

*Tabla 1: Pacientes estudiados con LLA según genero*

La tabla 01 nos muestra que se estudiaron 30 casos de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017, de ellos el 43,3% (13) fueron de edad preescolar es decir menores de 6 años, y los restantes fueron mayores de 6 años 56,7% (17). En cuanto al género se repartieron en dos mitades exactas 50%, la figura 01 nos grafica este resultado.

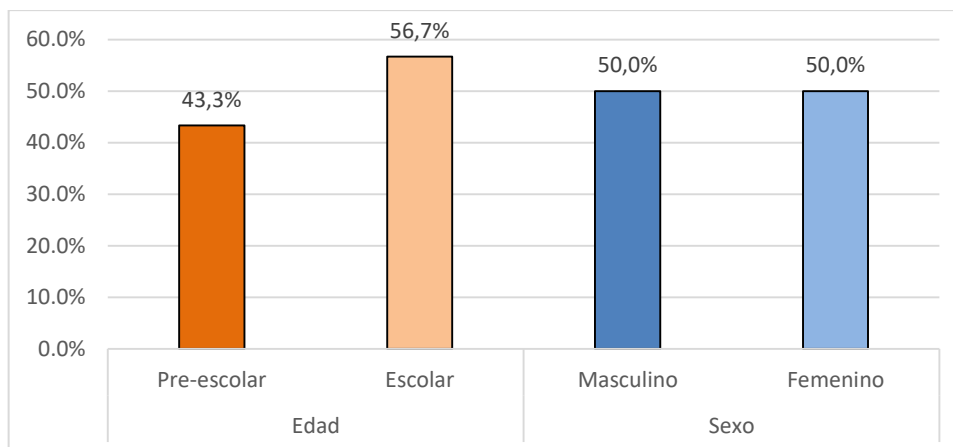


Figura 1: Distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según edad y sexo

Figura 01: Distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según edad y sexo

### Tabla 02 Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGP

Evolución según tiempo Post infusión de la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según Nivel de TGP por edad y sexo.

		0 horas Post Infusión		24 horas Post Infusión		48 horas Post Infusión				Total					
		TGP Normal		TGP Elevado		TGP Normal		TGP Elevado							
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Sexo	Masculino	12	80,0	3	20,0	10	66,7	5	33,3	8	53,3	7	46,7	15	100
	Femenino	8	53,3	7	46,7	4	26,7	11	73,3	1	6,7	14	93,3	15	100
Edad	Pre escolar	11	84,6	2	15,4	8	61,5	5	38,5	6	46,2	7	53,8	13	100
	Escolar	9	52,9	8	47,1	6	35,3	11	64,7	3	17,6	14	82,4	17	100
Total		20	66,7	10	33,3	14	46,7	16	53,3	9	30,0	21	70,0	30	100

Tabla 2: Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGP

La tabla 02 indica que a la 0 hora post Infusión solo el 33,3 % (10) de los pacientes presentaron valores de TGP elevados, mientras que al cabo de 24 horas este porcentaje se elevó a 46,7% (14) y finalmente a las 48 horas llego hasta 70% (21) indicando un claro aumento según hora post Infusión

Al desagregar los resultados por género y edad observamos que este comportamiento ascendente de los casos de TGP elevado se mantiene en las respectivas categorías de ambas variables, observándose el caso de las mujeres un mayor porcentaje de casos con TGP elevado en todo momento en comparación con los hombres, de igual modo los niños en edad escolar presentan más casos de TGP elevado en contraste con los niños de edad pre escolar.

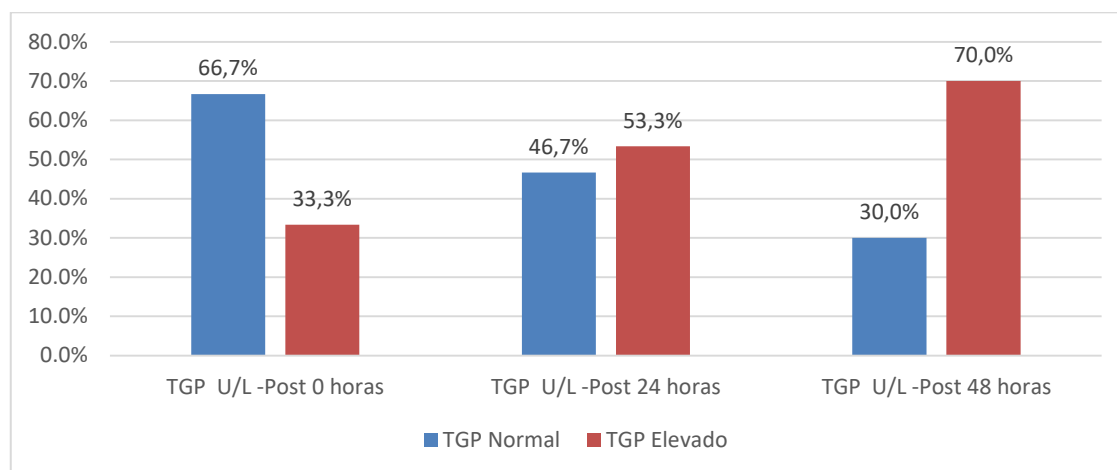


Figura 2: Evolución según tiempo Post infusión de la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según Nivel de TGP.

Figura 02: Evolución según tiempo Post infusión de la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según Nivel de TGP.

### Tabla 03. Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGP por edad y sexo

Evolución según tiempo post infusión del valor promedio de TGP (U/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 por edad y sexo.

		TGP U/L -Post 0 horas	TGP U/L -Post 24 horas	TGP U/L -Post 48 horas	Prueba de Friedman (p valor)
Masculino (n=15)	Media	27,47	39,73	55,40	0,000
	Desviación estándar	16,03	25,53	62,93	
Femenino (n=15)	Media	39,33	56,93	78,00	0,001
	Desviación estándar	22,33	36,42	58,55	
Pre escolar	Media	27,31	38,08	50,46	0,000

(n=13)	Desviación estándar	23,03	27,47	51,79	
Escolar (n=17)	Media	38,06	56,18	79,12	
	Desviación estándar	16,62	33,95	65,68	0,000
Total	Media	33,40	48,33	66,70	
	Desviación estándar	20,03	32,12	60,81	0,000

*Tabla 3: Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGP por edad y sexo*

La tabla 03 nos muestra que a la 0 hora post infusión se observó un TGP promedio de 33.40 U/L, mientras que al cabo de 24 horas dicho promedio se elevó a 48.33 U/L y finalmente a las 48 horas llegó hasta 66.70 U/L, Es decir se observa que el valor promedio de TGP aumenta de manera directa entre las 0 y 48 horas post infusión. Además, también se observa un aumento de la variabilidad (Desviación estándar) es decir que hay mayor dispersión de los valores de TGP observados a las 48 horas en comparación con las 24 y 0 horas post infusión.

La prueba no paramétrica de Friedman nos indica que la distribución de los valores de TGP cambia de manera significativa tras cada hora post infusión. (p valor = 0.000)

A la misma conclusión se llega si se analizan los valores promedio de TGP por género y grupo de edad, observándose además valores mayores para las mujeres y niños en edad escolar en todo momento.



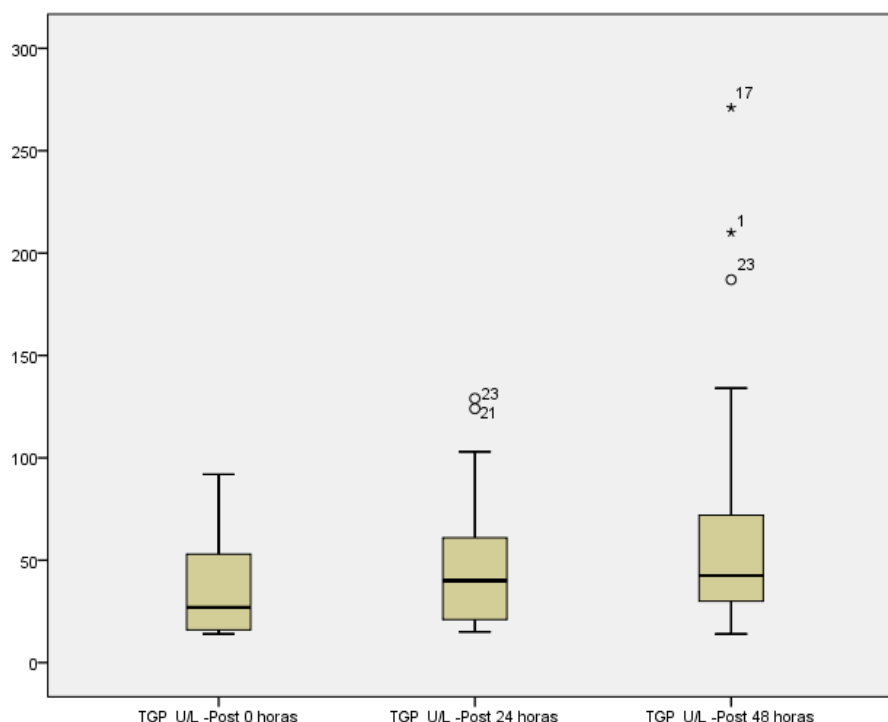


Figura 3: Valores medios de TGP (U/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

Figura 03: Valores medios de TGP (U/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

La figura 03 muestra que los valores TGP presentan un claro sesgo positivo sobre todo a las 48 horas post infusión en la cual se observan valores muy superiores al resto (pacientes 01, 17 y 23), además se observa que el valor medio (mediana) de las cajas aumenta en concordancia de los resultados ya mencionados.

**Tabla 04. Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGO por edad y sexo según tiempo de post infusión**

Evolución según tiempo Post infusión de la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según Nivel de TGO por edad y sexo.

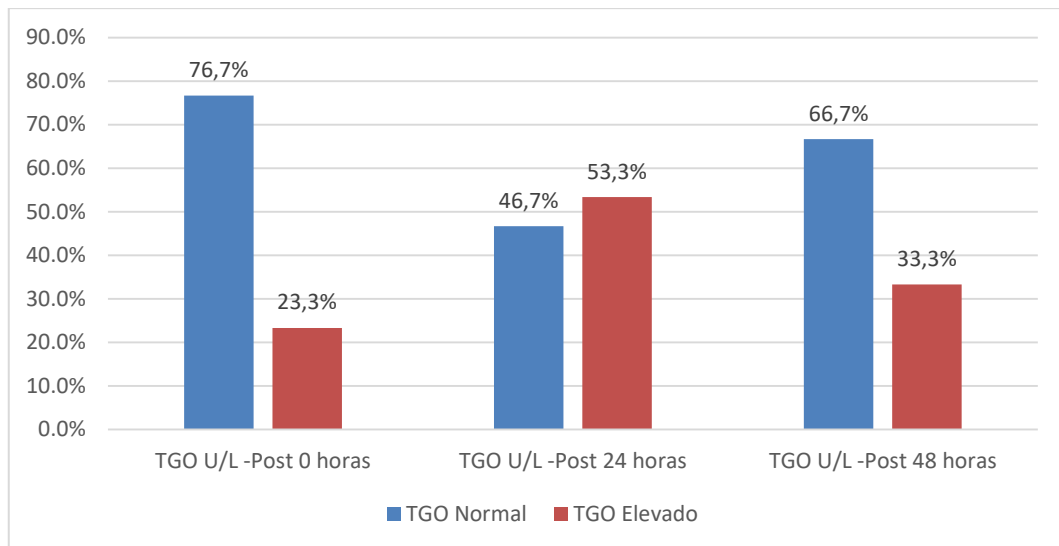
0 horas Post Infusión		24 horas Post Infusión		48 horas Post Infusión		Total
TGO Normal	TGO Elevado	TGO Normal	TGO Elevado	TGO Normal	TGO Elevado	

	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo	Masculino	14	93,3	1	6,7	8	53,3	7	46,7	12	80,0	3	20,0	15	100
	Femenino	9	60,0	6	40,0	6	40,0	9	60,0	8	53,3	7	46,7	15	100
Edad	Pre escolar	12	92,3	1	7,7	7	53,8	6	46,2	11	84,6	2	15,4	13	100
	Escolar	11	64,7	6	35,3	7	41,2	10	58,8	9	52,9	8	47,1	17	100
Total		23	76,7	7	23,3	14	46,7	16	53,3	20	66,7	10	33,3	30	100

*Tabla 4: Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGP por edad y sexo según tiempo de post infusión*

La tabla 04 indica que a la 0 hora post Infusión solo el 23,3 % (7) de los pacientes presentaron valores de TGO elevados, mientras que al cabo de 24 horas este porcentaje se elevó a 53,3% (14) y finalmente a las 48 horas disminuyó hasta 33,3% (20) indicando un claro aumento según hora post Infusión.

Al desagregar los resultados por género y edad observamos que este comportamiento ascendente de los casos de TGO elevado se mantiene en las respectivas categorías de ambas variables, observándose el caso de pacientes del género masculino un mayor porcentaje de casos con TGO elevado en todo momento en comparación con las mujeres, de igual modo los niños en edad escolar presentan más casos de TGO elevado en contraste con los niños de edad pre escolar.



*Figura 4: Evolución según tiempo Post infusión de la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según Nivel de TGO.*

Figura 04: Evolución según tiempo Post infusión de la distribución de pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 según Nivel de TGO.

**Tabla 05. Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGO por edad y sexo según tiempo de post infusión**

Evolución según tiempo post infusión del valor promedio de TGO (U/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 por edad y sexo.

		TGO U/L -Post 0 horas	TGO U/L -Post 24 horas	TGO U/L -Post 48 horas	Prueba de Friedman (p valor)
Masculino (n=15)	Media	27,20	35,00	39,00	0,145
	Desviación estándar	5,92	13,67	43,63	
Femenino (n=15)	Media	36,73	46,27	51,47	0,021
	Desviación estándar	18,82	28,84	46,97	
Pre escolar (n=13)	Media	30,31	36,00	39,38	0,058
	Desviación estándar	16,91	17,86	49,00	
Escolar (n=17)	Media	33,24	44,18	49,71	0,055
	Desviación estándar	12,84	26,09	42,66	
Total	Media	31,97	40,63	45,23	0,004
	Desviación estándar	14,54	22,90	44,99	

*Tabla 5: Pacientes estudiados con LLA según nivel de TGO por edad y sexo según tiempo de post infusión*

La tabla 05 nos muestra que a la 0 hora post infusión se observó un TGO promedio de 31,97 U/L, mientras que al cabo de 24 horas dicho promedio se elevó a 40,63 U/L y finalmente a las 48 horas llego hasta 45,23 U/L, Es decir se observa que el valor promedio de TGO también aumenta de manera directa entre las 0 y 48 horas post infusión. Además, de modo similar al TGO también se observa un aumento de la variabilidad de la TGP (Desviación estándar) es decir que hay mayor dispersión de los valores de TGO observados a las 48 horas en comparación con las 24 y 0 horas post infusión.

La prueba no paramétrica de Friedman nos indica que la distribución de los valores de TGO cambia de manera significativa tras cada hora post infusión. (p valor = 0.000)

A la misma conclusión se llega si se analizan los valores promedio de TGO por género y grupo de edad, observándose además valores mayores para los hombres y también para niños en edad escolar en todo momento.

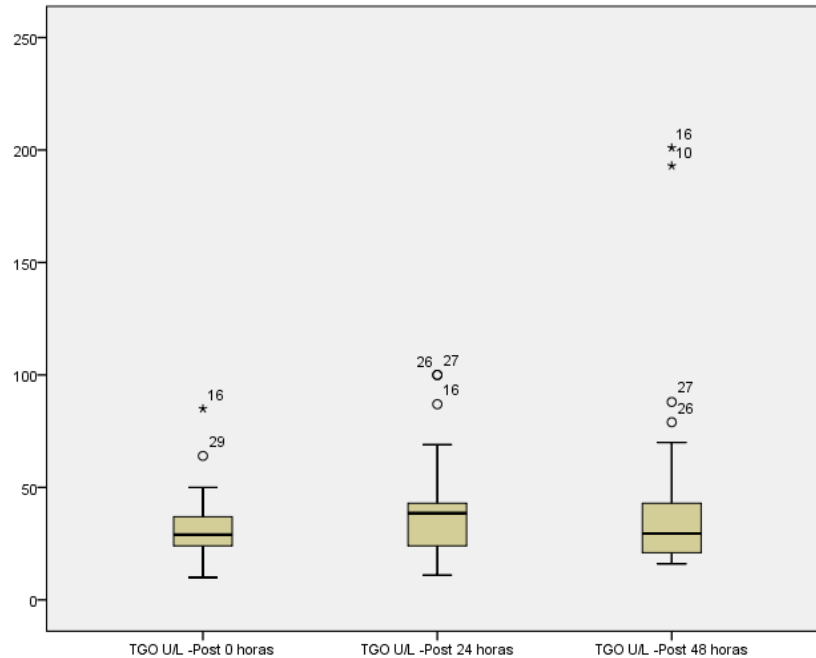


Figura 5: Valores medios de TGO (U/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

Figura 05: Valores medios de TGO (U/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

La figura 05 muestra que los valores TGO presentan un claro sesgo positivo en todo momento el cual se evidencia principalmente por valores muy superiores (atípicos) al resto (pacientes 16, 26, 27, 29), No obstante, se observa que el valor medio (mediana) de las cajas aumenta solo hasta las 24 horas post infusión, y disminuye a las 24 horas. No obstante, esta conclusión solo se refiere al 50% de los datos centrales.

**Tabla 06. Pacientes estudiados con LLA según nivel de creatinina por edad y sexo según tiempo de post infusión**

Evolución según tiempo post infusión del valor promedio de creatinina (mg/dL) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 por edad y sexo.

		Creatinina mg/dL -Post 0 horas	Creatinina mg/dL -Post 24 horas	Creatinina mg/dL -Post 48 horas	Prueba de Friedman (p valor)
Masculino (n=15)	Media	0,31	0,34	0,36	0,049
	Desviación estándar	0,06	0,09	0,10	
Femenino (n=15)	Media	0,29	0,33	0,33	0,120
	Desviación estándar	0,10	0,12	0,12	
Pre escolar (n=13)	Media	0,25	0,30	0,29	0,032
	Desviación estándar	0,07	0,11	0,09	
Escolar (n=17)	Media	0,34	0,36	0,38	0,085
	Desviación estándar	0,07	0,10	0,11	
Total	Media	0,30	0,33	0,34	0,007
	Desviación estándar	0,08	0,11	0,11	

*Tabla 6: Pacientes estudiados con LLA según nivel de creatinina por edad y sexo según tiempo de post infusión*

La tabla 06 nos muestra que a la 0 hora post infusión se observó un valor de creatinina promedio de 0,30 mg/dL, mientras que al cabo de 24 horas dicho promedio se elevó a 0,33 mg/dL y finalmente a las 48 horas llegó hasta 0,34 mg/dL, es decir se observa que el valor promedio de valor de creatinina también aumenta de manera directa entre las 0 y 48 horas post infusión. Además, también se observa un aumento de la variabilidad (desviación estándar) entre las 0 y 24 horas post infusión manteniéndose a las 48 horas.

La prueba no paramétrica de Friedman nos indica que la distribución de los valores de valor de creatinina cambia de manera significativa tras cada hora post infusión. (p valor = 0,000)

Al analizar los valores de creatinina por género y grupo de edad, solo se observan diferencias significativas en el caso de los pacientes del género masculino ( $p$  valor = 0,049) y pacientes en edad pre escolar ( $p$  valor = 0,032)

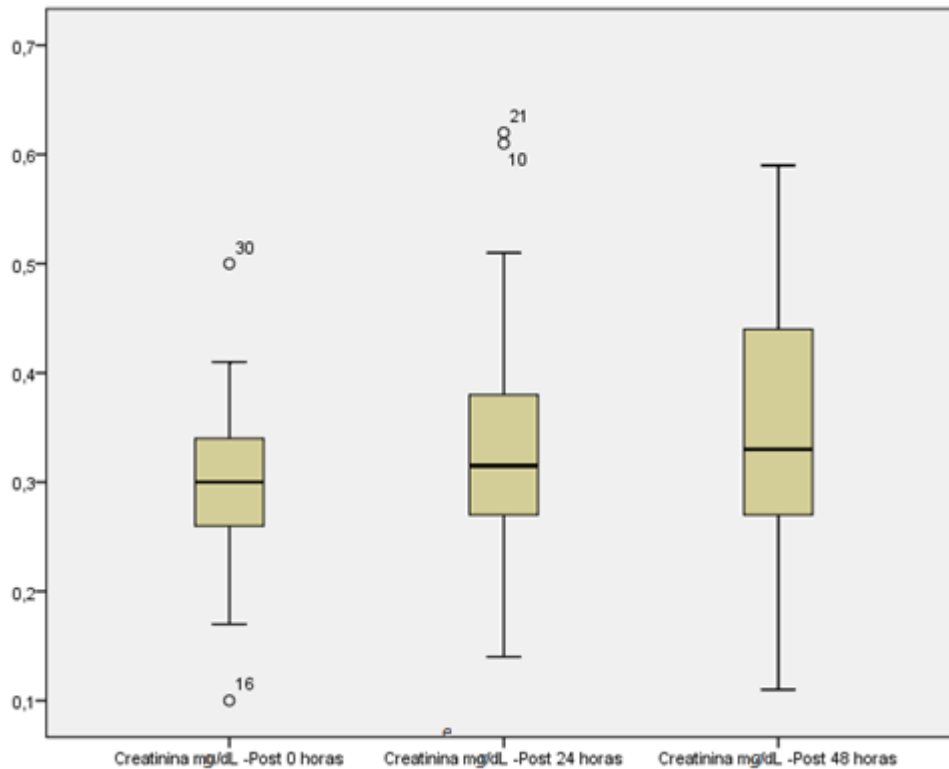


Figura 6: Valores medios de creatinina (mg/dL) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

Figura 06: Valores medios de creatinina (mg/dL) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

La figura 06 muestra que los valores de creatinina presentan un claro sesgo positivo en todo a las 24 y 48 horas post infusión, y la presencia de valores atípicos elevados (pacientes 30, 21, 10), también se observa que el valor medio (mediana) de las cajas aumenta desde las 0 hasta las 24 horas post infusión.

**Tabla 07. Evolución según tiempo post infusión del valor promedio de Metotrexato por edad y sexo.**

Evolución según tiempo post infusión del valor promedio de Metotrexato (umol/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017 por edad y sexo.

		Metotrexato umol/L -Post 0 horas	Metotrexato umol/L -Post 24 horas	Metotrexato umol/L -Post 48 horas	Prueba de Friedman (p valor)
Masculino (n=15)	Media	87,32	0,72	0,22	0.000
	Desviación estándar	41,99	0,81	0,10	
Femenino (n=15)	Media	49,21	0,56	0,26	0.000
	Desviación estándar	33,21	0,26	0,21	
Pre escolar (n=13)	Media	68,32	0,53	0,24	0.000
	Desviación estándar	45,24	0,23	0,22	
Escolar (n=17)	Media	68,22	0,73	0,24	0.000
	Desviación estándar	40,66	0,77	0,11	
Total	Media	68,26	0,64	0,24	0.000
	Desviación estándar	41,94	0,60	0,16	

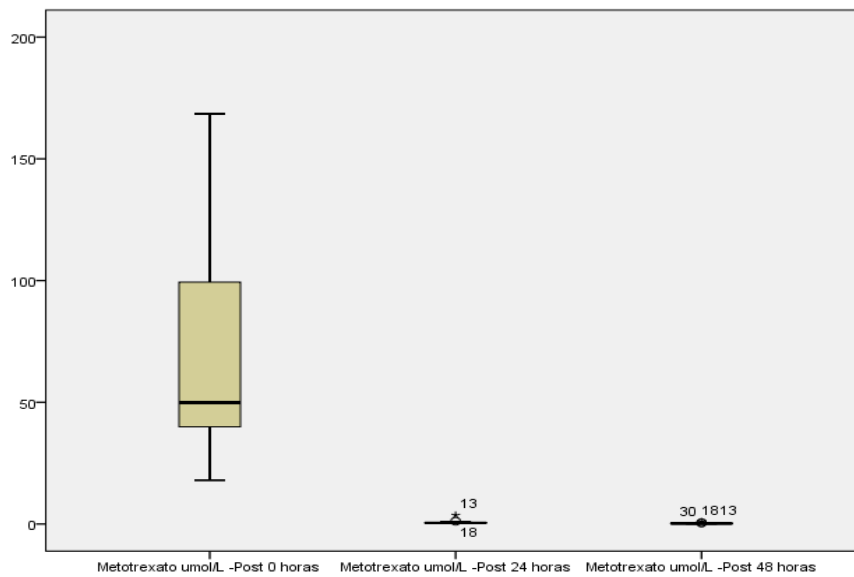
*Tabla 7: Evolución según tiempo post infusión del valor promedio de Metotrexato por edad y sexo.*

La tabla 07 nos muestra que a la 0 hora post infusión se observó un valor de Metotrexato promedio de 68,26 umol/L, mientras que al cabo de 24 horas dicho promedio disminuyó drásticamente a solo 0,64 umol/L y finalmente a las 48 horas llegó hasta 0,24 umol/L, es decir se observa que el valor promedio de valor de Metotrexato disminuye de manera directa entre las 0 y 48 horas post infusión. Además, también se observa una disminución de la variabilidad (desviación estándar) entre las 0 y 48 horas post infusión.

Además se presenta la salida del SPSS de la prueba no paramétrica de Friedman, el p valor resulta ser menor a 0,05 (p valor = 0,000) lo cual permite



concluir que existe evidencia estadística para afirmar que los Metotrexato disminuyen según el tiempo pos infusión.



*Figura 7: Valores medios de Metotrexato (umol/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.*

Valores medios de Metotrexato (umol/L) en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

## IV. DISCUSIÓN

### 4.1. DISCUSIÓN.

A partir de los hallazgos encontrados en esta investigación, en la cual la leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) es la neoplasia maligna más común de la infancia, esta enfermedad representa el 25% de todas las neoplasias malignas en los niños.<sup>39</sup> Se determinó los niveles séricos de las Enzimas hepáticas: TGO y TGP y renales: Creatinina en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de metotrexato, se pudo encontrar que los valores en la tabla 03 nos muestra que a la 0 horas de post infusión se observó un TGP promedio de 33.40 U/L, mientras que al cabo de 24 horas dicho promedio se elevó a 48.33 U/L y finalmente a las 48 horas llegó hasta 66.70 U/L, Es decir se observa que el valor promedio de TGP aumenta de manera directa entre las 0 y 48 horas post infusión. Además, también se observa un aumento de la variabilidad (Desviación estándar) es decir que hay mayor dispersión de los valores de TGP observados a las 48 horas en comparación con las 24 y 0 horas post infusión. Esto quiere decir que los valores de las enzimas hepáticas y renales se elevan a medida que pasa el tiempo de post infusión. Frente a estos resultados encontrados se acepta la hipótesis de investigación donde refiere que existe relación entre el tiempo de post infusión del metotrexato y la elevación de los valores de las enzimas.

Según La Fundación Norteamericana de Riñón y Urología (2018); la creatinina es un parámetro muy útil para valorar la función renal. Utilizar e interpretar correctamente la cantidad de creatinina en sangre permite no subestimar la gravedad de la degradación de la función renal. Incluso un incremento moderado de la misma requiere el cálculo de su aclaramiento y puede revelar una insuficiencia renal ya grave. La creatinina es un derivado del metabolismo de la creatinina del músculo esquelético. Se filtra libremente en el glomérulo y, en teoría, no se reabsorbe, ni se sintetiza, ni se metaboliza en el riñón. No obstante, se secreta una cantidad variable a nivel del túbulo proximal.

Estos resultados son corroborados por Maldonado E, y Col. (2019) quienes en su investigación llegaron a la conclusión que el metotrexato fue el fármaco implicado con mayor frecuencia en los niños los cuales tuvieron más de un episodio de hepatotoxicidad. Así también Moya S, (2015) refiere el incremento de los valores séricos de ALT en un 33,3% de niños y en el 41,7% de niñas. Las pruebas enzimáticas LDH, AST, ALT y ALP se encontraron aumentados en niños con LLA con respecto a los valores normales.

En otro estudio Salas N, Reyes J.(2013), concluyeron que las pruebas enzimáticas LDH, AST, ALT y FA se encuentran aumentados en niños con LLA con respecto a los valores normales, debido al síndrome de la destrucción tumoral caracterizada por alteraciones electrolíticas y la destrucción masiva de células tumorales.

En relación con los estudios ya descritos anteriormente y al analizar estos resultados confirmamos que el metotrexato es un fármaco utilizado en la terapia de la Leucemia Linfoblástica Aguda, el cual se evidencia la lesión hepática inducida por dicho fármaco a medida que pasa el tiempo de post infusión. Esto indica una causa importante de morbilidad en enfermos oncológicos aunque sus manifestaciones clínicas son poco conocidas. En un estudio realizado por Popović, y col (2015), indican que cuando el Metrotexato es aplicado en la terapia de la LLA, el monitoreo terapéutico del fármaco es un estándar en la práctica para la aplicación de los rescates de leucovorina, especialmente en pacientes con aclaramiento de MTX reducido u otros riesgos relacionados con la exposición prolongada al fármaco, daño renal y hepático o retención de líquidos. Confirmando mediante estos estudios que el uso del metotrexato en las terapias de esta enfermedad, indica serios daños hepáticos y renales.<sup>40</sup>

## **4.2. CONCLUSIONES**

De los estudios de los parámetros bioquímicos enzimáticos TGO y TGP y creatinina en niños con leucemia lisfoblastica aguda, durante el tratamiento del tiempo de post infusión con Metrotexato llegando así a las siguientes conclusiones:

1. Del total de pacientes estudiados a media que aumenta el tiempo de horas post infusión en pacientes pediátricos con LLA, se observa un aumento significativo de los Niveles de TGP, pasando de un 33,3% (0 horas) hasta un 70% (48 horas) de casos con valores elevados (p valor =0,000)
2. A media que aumenta el tiempo de horas post infusión en pacientes pediátricos con LLA, se observa un aumento significativo de los Niveles de TGO, pasando de un 23,3% a las 0 horas a 53,3% a las 24 horas, posteriormente se observó un ligero descenso a 33% a las 48 horas post infusión (p valor =0,000)
3. A media que aumenta el tiempo de horas post infusión en pacientes pediátricos con LLA, se observa un aumento significativo de los valores de creatinina, pasando en promedio de 0,30 mg/dL en las 0 horas a 0,34 mg/dL a las 48 horas post infusión (p valor =0,007).
4. No se observa una relación directa significativa entre los valores de Metotrexato y las transaminasas.

### **4.3. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda realizar trabajos similares para poder estudiar el comportamiento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento.
2. Realizar otros trabajos con diferentes parámetros bioquímicos en otras patologías frecuentes en los niños, para encontrar el comportamiento de estos compuestos frente a estas enfermedades.
3. Realizar estudios similares en adultos para determinar los parámetros bioquímicos antes de los tratamientos con quimioterápicos.
4. Realizar estudios similares para determinar porque hay tanta incidencia en niños con LLA, con elevación de estos parámetros bioquímicos y no en niñas.
5. Se recomienda seguir monitorizando el comportamiento de estas enzimas para poder ayudar a los pacientes a tener una mejor calidad de vida.

## CITAS Y REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pérez J, Almaguer D. Hematología la sangre y sus enfermedades. México: McGraw Hill; 2001.
2. Jaime J, Forrellat C, Forrellat M, Arencibia A. Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato. Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2012 Sep [citado 18 Mayo 2018]; 28(3 ): 246-252. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892012000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300006&lng=es).
3. Antillón J. El cáncer fundamento de oncología tomo I y II. 2da ed. Editorial Universidad de Costa Rica. 1991. pág.: 831-836.
4. Ramírez E. Cuáles son las causas de las transaminasas altas. Rev La Guia de las Vitaminas [Internet] 2015 [citado 10 abril 2018] 7 [1]: 1-2. Disponible en: <https://laguiadelasvitaminas.com/transaminasas-altas/>.
5. Fundación Norteamericana de Riñon y Urologia. Los Riñones y su funcionamiento. New York: [Internet] 2001 [citado 15 Marzo 2018]; pág. 3-4; Disponible en: [http://www.kidneyurology.org/ES/pdf\\_files/KidneyBasicsSpanish.pdf](http://www.kidneyurology.org/ES/pdf_files/KidneyBasicsSpanish.pdf).
6. Documento Técnico: “Plan Nacional para la Atención Integral de la Leucemia Linfática Aguda en Pacientes de 1 a 21 años. (2017-2021)”<http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4233.pdf>
7. Tiol A, Enzaldo P. Leucemia aguda linfoblástica Pre-B. Informe de un caso y revisión de la literatura. Rev. Odontologica Mexicana [Revista en el internet]. 2017 [citado 2018 enero 12]; [citado 2018 enero 12]; 21(1): 54-60. Disponible en:

<http://www.revistas.unam.mx/index.php/rom/article/download/58364/516>  
18.

8. Organización panamericana de la salud. Diagnóstico temprano de cáncer en la niñez. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud. 2014.
9. The International Incidence of Childhood Cancer. Vol. III. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017.
10. Registro de cáncer en Lima Metropolitana: volumen V, estudio de incidencia y mortalidad 2010-2012. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer. : [Internet] 2016 [citado 2019 febrero 29]. Disponible en: [www.len.sld.pe/.../Registro%20de%20Cancer%20Lima%20Metropolitana%202010%20](http://www.len.sld.pe/.../Registro%20de%20Cancer%20Lima%20Metropolitana%202010%20)
11. San Miguel J. Leucemias agudas. Hematología: Manual básico razonado. 4ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015. pág. 113-27.
12. García, L., Cabrero, M., & del Cañizo, C. Leucemias agudas. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2016. 12(21), 1201–1212. doi:10.1016/j.med.2016.10.011. url to share this paper: [sci-hub.tw/10.1016/j.med.2016.10.011](http://sci-hub.tw/10.1016/j.med.2016.10.011)
13. Wiener lab [Internet]. nd.wiener-lab.com.ar [consultado 17 de agosto de 2018]. disponible en: [http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/got\\_uv\\_a\\_a\\_sp.pdf](http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/got_uv_a_a_sp.pdf)
14. Igualada J, Romero G y Tejada F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Rev Clin Med Fam vol.9 no.3 [Internet] 2016 [Consultado 25 Nov 2018]; 160-166. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2016000300005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000300005)

15. Pearce JM, Sills RH. Childhood leukemia. *Pediatr Rev.* [Internet] 2014 [citado 28 abril 2018]; 26 [3] 96-104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4091132/>.
16. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* [Internet] 2006 [citado 26 abril 2018]. 354:166---78. disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra052603>.
17. Wiener lab [Internet].nd.wiener-lab.com.ar [consultado 15 de agosto de 2018] .disponible en: [http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/gpt\\_uv\\_aa\\_sp.pdf](http://www.wienerlab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/gpt_uv_aa_sp.pdf).
18. Meeusen JW, Lieske JC. Looking for a better creatinine. *Clin Chem.* 2014 Aug; 60(8):1036-9. DOI: 10.1373/clinchem.2013.220764. Disponible en: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/60/8/1036>
19. Equipo Técnico de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer con la participación de representantes de las instancias de la sede central del Ministerio de Salud, - Documento Técnico: “Plan Nacional para la Atención Integral de la Leucemia Linfática Aguda en Pacientes de 1 a 21 años. (2017- 2021), Ministerio de Salud – Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
20. Ortega R, Escudero A, Calvo J, Castro M, Collantes E. Óptima utilización del metotrexato. *Seminarios de La Fundación Española de Reumatología*, 2013. 14(1), 24–27.doi:10.1016/j.semreu.2013.01.004.
21. Vidal M. *Vademecum Spain*[Internet].nd.vademecum. [consultado 7 de marzo de 2019].disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-metotrexato-L04AX03>



- 22.** Bannwarth B, Pehourcq F, Schaeffer T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokin.* 1996; 30:194-210.
- 23.** Chládek J, Martínková J, Simková M, Vanecková J, Koudelková V, Nozicková M. Pharmacokinetics of low doses of methotrexate in patients with psoriasis over the early period of treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 53:437-44.
- 24.** Mack DR, Young R, Kaufman SS, Ramey L, Vanderhoof JA. Methotrexate in patients with Crohn's disease after 6-mercaptopurine. *J Pediatr.* 1998; 132:830-5.
- 25.** Feria M. Fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana.* 6.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 348-74.
- 26.** Colebatch AN, Marks JL, Van der Heijde DM, Edwards CJ. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and/or paracetamol in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl.* 2012; 90:62-73.
- 27.** "Plan Nacional para la Atención Integral de la Leucemia Linfática Aguda en Pacientes de 1 a 21 años. (2017- 2021), Ministerio de Salud – Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Plan Nacional Para la Atención Integral de la Leucemia Linfática Aguda en Pacientes de 1 a 21 años. Resolución Ministerial N° 383-2017 /MINSa. Documento elaborado por: Equipo Técnico de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer con la participación de representantes de las instancias de la sede central del Ministerio de Salud, -. 1era ed. 2017. Imprenta offset industry sociedad comercial de responsabilidad. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4233>.

- 28.** Plan Nacional Para La Atención Integral Del Cáncer y El Mejoramiento Del Acceso a Los Servicios Oncológicos En El Perú, Decreto Supremo N°009-2012-S.A 02-2012. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/241347-0009-2012-S.A>.
- 29.** Torregiani L, Soledad Y, De San M. Monitorización terapéutica de Metotrexato en pacientes leucémicos mediante cromatografía líquida de alta resolución. Desarrollo, validación y aplicación clínica del método analítico. Rev Lab Clin.[Internet] 2017 [citado 15 Abril 2018] 26 [11]: 64-72. disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.09.007>.
- 30.** Medina M. polimorfismos de los genes del receptor de folatos reducidos y dihidrofolato reductasa asociados a la farmacocinética y hepatotoxicidad del metotrexato en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. año 2017 [*Tesis para optar el grado Químico Farmacéutico Biólogo*]. Toluca de Lerdo-México. Servicio de publicaciones Universidad Autónoma del Estado de México Facultad de Química.
- 31.** Zaruma F. asociación de los polimorfismos genéticos de folipoliglutamil sintetasa (FPGS), RFC1, ABCB1, ABCC5 Y Xantina Oxidasa (XO) con la farmacocinética de Metotrexato (MTX) y la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con LLA en el año 2016. [*Tesis para optar el grado Químico Doctor en ciencias Biotecnológicas*]. Durango: laboratorio de genómica aplicada de CIIDIR, y Centro oncológico pediátrico de baja California, Instituto Politécnico Nacional Centro Interdisciplinario de investigación para el desarrollo regional; 2016.
- 32.** Urrutia E, Abril A, Palmer, M, Gómez M., Muñoz P. Lesión hepática inducida por quimioterapia en niños. Anales de Pediatría. doi:10.1016/j.anpedi.2019.01.003 url to share this paper: [sci-hub.tw/10.1016/j.anpedi.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.003).

- 33.** Moya S, Pio D Liz. Parámetros bioquímicos enzimáticos (ALT, AST, ALP,  $\gamma$ -GT, LDH) en niños con leucemia linfoblástica aguda antes del tratamiento antineoplásico. Horiz. Med. [Internet]. 2015 Oct [citado 2019 Mayo 29]; 15(4): 52-58. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2015000400008&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2015000400008&lng=es).
- 34.** Salas N, Reyes J. Estudio de los parámetros bioquímicos enzimáticos ALT, AST, F.A, GCT Y LDH en niños con leucemia quimioterapéuticos, años 2012-2013. [Tesis para optar el grado Químico Farmacéutico]. Lima-Perú: Servicio de publicaciones Universidad Norbert Wiener; 2013.
- 35.** Mamani A. “características clínico epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en el periodo 2007-2017 del HNCASE”. [Tesis para optar el grado de Médico Cirujano]. Arequipa-Perú: Servicio de publicaciones Facultad de Medicina. 2017.
- 36.** Carlos A. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda debut en el servicio. de hematología del hospital regional de Cajamarca de enero de 2010 a diciembre de 2013”. [Tesis para optar el grado de Médico Cirujano]. Cajamarca –Perú: Escuela Académico Profesional de Medicina Humana. 2014.
- 37.** Villanería L. “Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el periodo octubre 2016-marzo 2017”. [Tesis para optar el Título profesional de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú: Facultad de Farmacia y Bioquímica Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2018.
- 38.** Córdova M. Estadística aplicada.4ta ed. Lima –Perú. editorial Moshera; 2006.

- 39.** Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009; 46:52-63.
- 40.** Popović, J, Spasić, T, Tošić J, Kolarović L, Maltić R, Mitić M., Pilipović S. & Atanacković M. Fractional model for pharmacokinetics of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. 2015:Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 22, 451-471.

# ANEXOS

## Anexo A: Matriz de Consistencia

Monitorización de los parámetros bioquímicos de las enzimas TGO, TGP y creatinina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento de metotrexato año 2017.

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES
Problema General	Objetivo General	Hipótesis General	VARIABLES del estudio
	Determinar el comportamiento de los niveles séricos de las Enzimas hepáticas: TGO y TGP y renales: Creatinina en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.	Las concentraciones altas de Metotrexato en sangre, traerá como consecuencia la elevación de las enzimas TGO, TGP y creatinina en pacientes pediátricos con LLA.	Variable independiente  Pacientes pediátricos con LLA que reciben tratamiento con Metotrexato
	Objetivos Específicos	Hipótesis Específicas	
	Cuantificar las enzimas hepáticas TGO y TGP en pacientes pediátricos con LLA, en suero a las 0 horas, 24 horas y 48 horas post infusión en pacientes pediátricos con LLA.		Variable dependiente  Elevación de enzimas hepáticas

	Determinar la creatinina en pacientes pediátricos con LLA, en suero a las 0 horas, 24 horas y 48 horas post infusión en pacientes pediátricos con LLA.		Variable dependiente  Elevación de enzimas renales.
--	--	--	---

### **Anexo B: Operacionalización de las Variables**

OBJETIVO GENERAL: Determinar el comportamiento de los niveles séricos de las Enzimas hepáticas: TGO y TGP y renales: Creatinina en pacientes pediátricos con LLA, tratados con infusión de Metotrexato en un Instituto Nacional Pediátrico - año 2017.

#### *Anexos 1: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES*

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DIMENCIONES</b>	<b>INDICADORES</b>
Pacientes pediátricos con LLA, que reciben tratamiento con infusión de Metotrexato	monitorizar el comportamiento del Metotrexato en los pacientes que reciben este tratamiento	Edad de los pacientes  Sexo de los pacientes	nivel de TGO Nivel de TGP Nivel de creatinina
Niveles de las enzimas hepáticas y creatinina en sangre	elevación o disminución de las enzimas hepáticas y creatinina en pacientes pediátricos que reciben tratamiento con metotrexato	tiempo de post infusión sangre	0 horas 24 horas 48 horas

## Anexo C: Declaración de Consentimiento informado

Sr./Sra. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad y con DNI N° \_\_\_\_\_

Condición: Paciente ( )

Condición: Padre / apoderado ( )

Manifiesto haber sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la extracción de un volumen de \_\_\_\_\_ mL de mi sangre a mi menor hijo de nombres: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación Titulado: **MONITORIZACION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS DE LAS ENZIMAS TGO, TGP Y CREATININA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE METOTREXATO AÑO 2017**

Tengo conocimiento que los datos personales de mi menor hijo serán protegidos e incluidos en un fichero, que solamente serán utilizados para la elaboración de los cuadros estadísticos que tuviera lugar el presente trabajo de investigación.

Tomando en cuenta ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que esta extracción tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Lima, \_\_\_ de \_\_\_\_\_, 2017.

\_\_\_\_\_  
FIRMA

## Anexo D: Validación de Instrumento de Recolección de datos Analizados

MONITORIZACION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS DE LAS ENZIMAS TGO, TGP Y CREATININA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE METOTREXATO AÑO 2017

N°	EDAD	SEXO	PACIENTE	FECHA	HORA	METOTREXATO umol/L	TGO U/L	TGP U/L	CREATININA mg/dL
1					0 horas Post Infusión				
					24 horas Post Infusión				
					48 horas Post Infusión				
2					0 horas Post Infusión				
					24 horas Post Infusión				
					48 horas Post Infusión				
3					0 horas Post Infusión				
					24 horas Post Infusión				
					48 horas Post Infusión				
4					0 horas Post Infusión				
					24 horas Post Infusión				
					48 horas Post Infusión				
5					0 horas Post Infusión				
					24 horas Post Infusión				
					48 horas Post Infusión				



## Anexo E: Formato de Validación de Instrumento.



### B. FORMATO DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

#### VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

##### I. DATOS GENERALES

1. Apellidos y Nombres del experto:
2. Cargo e institución donde labora:
3. Nombre del Instrumento motivo de evaluación:
4. Autor (a) del instrumento:

##### II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

Nº	Ítem	Relevancia				Pertinencia				Claridad				Sugerencias
		MD	D	A	MA	MD	D	A	MA	MD	D	A	MA	
	Dimensión 1:													
1														
2														
3														
4														
5														
6														
	Dimensión 2:													
7														
8														
9														
10														
11														
12														
	Dimensión 3:													
13														
14														
15														
16														
17														

Calificación:

MD	D	A	MA
1	2	3	4

Dónde: MD: Muy en desacuerdo  
D: En desacuerdo  
A: De acuerdo  
MA: Muy de acuerdo

Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado

Relevancia: El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

##### III. DOCUMENTOS ADJUNTOS: Matriz de consistencia, Operacionización de variables

Firma y sello del experto

**Anexo F: Imágenes del procesamiento de las muestras.**



**Verificando las diferentes muestras de los pacientes antes del dosaje**



**Ordenando las muestras para el proceso**

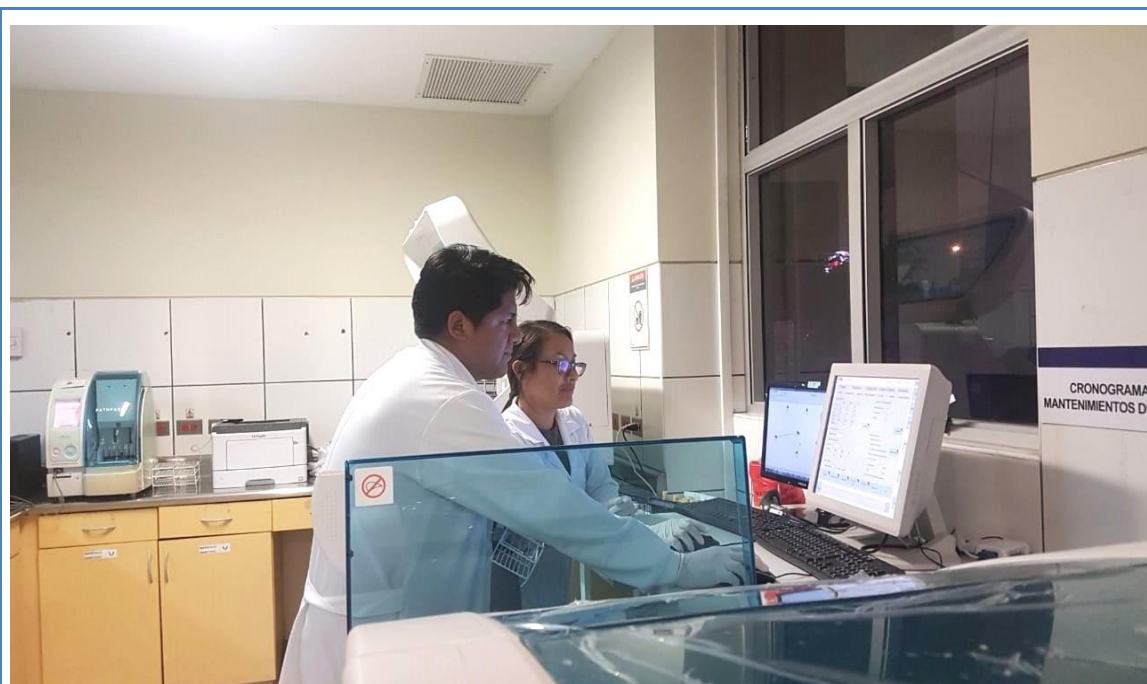


**Poniendo las muestras para su proceso respectivo**



**Observando el proceso de las muestras**

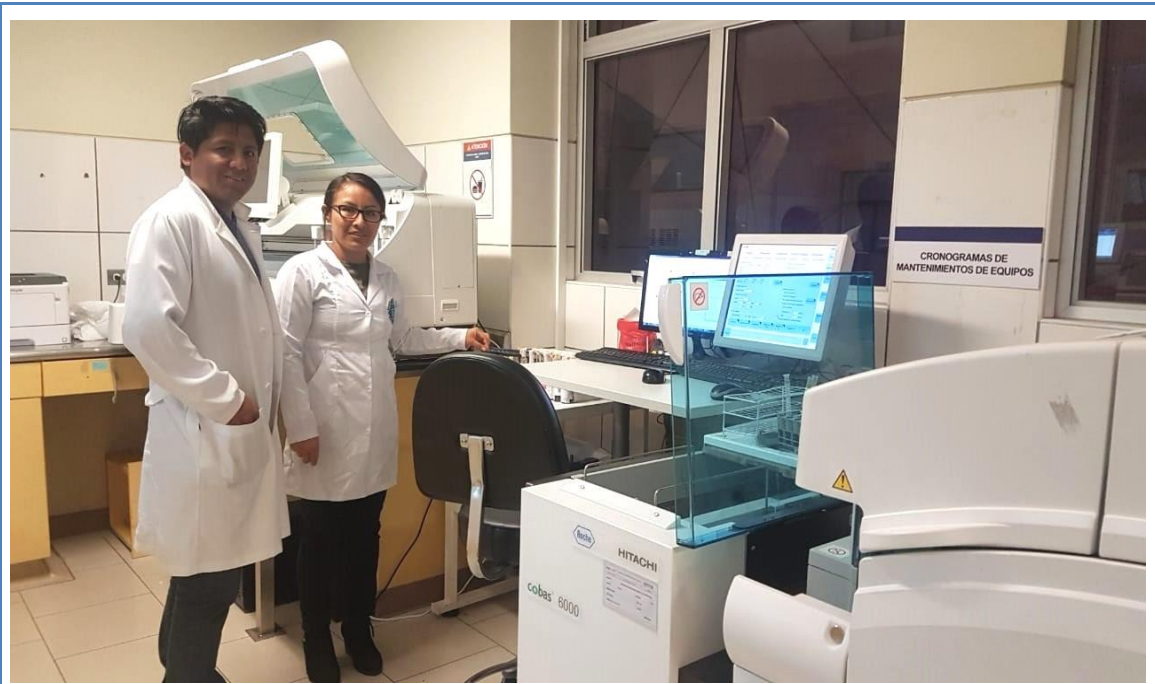




**Verificando el resultado de los analitos procesados**



**Dando visto bueno a los resultados**



**Casi terminando el dosaje**



**Proceso terminado**

**Anexo G: Resultado de dosaje de los analitos.**

**MONITORIZACION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS DE LAS ENZIMAS TGO, TGP Y CREATININA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE METOTREXATO AÑO 2017**

N°	EDAD	SEXO	PACIENTE	FECHA	HORA	METOTREXATO umol/L	TGO U/L	TGP U/L	CREATININA mg/dL
1	2	F	MARINES GUTIERREZ KIARA	02/01/2017	0 horas Post Infusión	47,52	27	22	0,17
				03/01/2017	24 horas Post Infusión	0,66	40	60	0,26
				04/01/2017	48 horas Post Infusión	0,15	38	83	0,22
2	5	M	CANCHOS VILCHEZ CRISTHIAN	22/01/2017	0 horas Post Infusión	84,24	31	61	0,34
				23/01/2017	24 horas Post Infusión	0,64	42	78	0,36
				24/01/2017	48 horas Post Infusión	0,30	28	65	0,35
3	3	M	AGUILAR YACTAYO CAMILO	14/01/2017	0 horas Post Infusión	34,20	24	14	0,28
				15/01/2017	24 horas Post Infusión	0,36	28	15	0,27
				16/01/2017	48 horas Post Infusión	0,10	21	14	0,23
4	14	F	CHUQUIHUANGA BERRU MAYTER	02/02/2017	0 horas Post Infusión	40,68	32	58	0,50
				03/02/2017	24 horas Post Infusión	1,01	20	49	0,51
				04/02/2017	48 horas Post Infusión	0,49	20	41	0,50
5	3	F	QUISPE DIAZ LUANA	04/02/2017	0 horas Post Infusión	62,64	21	19	0,21
				05/02/2017	24 horas Post Infusión	0,41	29	28	0,26
				06/02/2017	48 horas Post Infusión	0,23	25	33	0,27
6	5	M	MENDOZA ALFONSO SANTIAGO	09/02/2017	0 horas Post Infusión	127,44	26	23	0,32
				10/02/2017	24 horas Post Infusión	0,51	24	25	0,31

				11/02/2017	48 horas Post Infusión	0,20	18	30	0,31
7	2	F	CRUZ CASOS VALERIA	24/02/2017	0 horas Post Infusión	39,96	20	16	0,21
				25/02/2017	24 horas Post Infusión	1,15	23	18	0,14
				26/02/2017	48 horas Post Infusión	0,93	17	14	0,25
8	8	F	MELGAR FLORES EMILY	25/02/2017	0 horas Post Infusión	47,60	31	53	0,34
				26/02/2017	24 horas Post Infusión	0,53	39	78	0,38
				27/02/2017	48 horas Post Infusión	0,26	70	119	0,46
9	9	F	MAMANI CARBAJAL CRISTINA	03/03/2017	0 horas Post Infusión	18,00	37	57	0,33
				04/03/2017	24 horas Post Infusión	0,41	40	58	0,30
				05/03/2017	48 horas Post Infusión	0,21	31	53	0,36
10	12	F	GONZALES RODRIGUEZ MARIA	03/03/2017	0 horas Post Infusión	22,68	10	14	0,41
				04/03/2017	24 horas Post Infusión	0,44	11	17	0,40
				05/03/2017	48 horas Post Infusión	0,20	55	66	0,48
11	2	M	CORDOVA ACEVEDO CARLOS	16/03/2017	0 horas Post Infusión	39,60	26	16	0,26
				17/03/2017	24 horas Post Infusión	0,44	49	50	0,33
				18/03/2017	48 horas Post Infusión	0,18	29	43	0,34
12	6	M	RODRIGUEZ CLAUDIO CARLOS	25/03/2017	0 horas Post Infusión	110,16	30	28	0,28
				26/03/2017	24 horas Post Infusión	0,39	38	41	0,37
				27/03/2017	48 horas Post Infusión	0,22	29	42	0,32
13	5	M	CORONADO CAPA SANTIAGO	06/05/2017	0 horas Post Infusión	120,96	22	14	0,24
				07/05/2017	24 horas Post Infusión	0,41	23	15	0,28
				08/05/2017	48 horas Post Infusión	0,19	16	23	0,24
14	10	M	VELAZCO LOPEZ YOSEPH	13/05/2017	0 horas Post Infusión	43,20	29	32	0,37
				14/05/2017	24 horas Post Infusión	0,45	41	62	0,32
				15/05/2017	48 horas Post Infusión	0,26	34	72	0,44
15	9	F	SONCCO LOAYZA	16/05/2017	0 horas Post Infusión	42,12	48	57	0,32

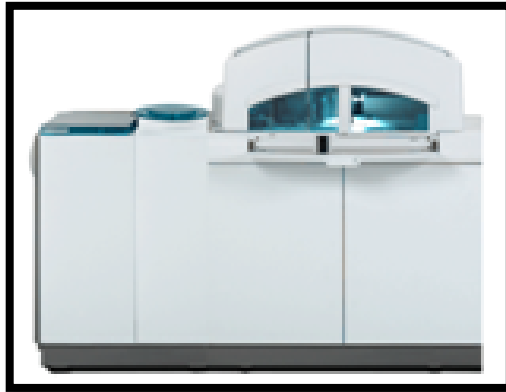
			JENNIFER	17/05/2017	24 horas Post Infusión	0,45	100	129	0,28
				18/05/2017	48 horas Post Infusión	0,20	79	134	0,36
16	9	M	BERROSPI LOPEZ ROBINSON	22/05/2017	0 horas Post Infusión	90,72	37	55	0,40
				23/05/2017	24 horas Post Infusión	0,51	40	61	0,41
				24/05/2017	48 horas Post Infusión	0,20	50	83	0,59
17	3	M	CEDILLO MONTENEGRO THIAGO	26/05/2017	0 horas Post Infusión	168,48	21	16	0,29
				27/05/2017	24 horas Post Infusión	0,62	20	20	0,31
				28/05/2017	48 horas Post Infusión	0,29	28	34	0,32
18	7	M	CCAHUA CHAGUA DIEGO	08/06/2017	0 horas Post Infusión	114,48	40	53	0,32
				09/06/2017	24 horas Post Infusión	0,94	69	100	0,61
				10/06/2017	48 horas Post Infusión	0,18	193	271	0,41
19	2	M	GOMEZ CAPA NOLBERTO	18/06/2017	0 horas Post Infusión	73,80	31	15	0,23
				19/06/2017	24 horas Post Infusión	0,47	43	21	0,24
				20/06/2017	48 horas Post Infusión	0,16	34	23	0,33
20	9	F	TECSI ASTETE KASUMI	23/06/2017	0 horas Post Infusión	99,36	39	60	0,30
				24/06/2017	24 horas Post Infusión	0,56	100	124	0,36
				25/06/2017	48 horas Post Infusión	0,19	88	187	0,33
21	9	M	DURAN MENDOZA JHOR	12/07/2017	0 horas Post Infusión	142,56	26	22	0,28
				13/07/2017	24 horas Post Infusión	0,72	22	21	0,29
				14/07/2017	48 horas Post Infusión	0,29	22	22	0,30
22	4	F	BERROSPI CARLOS SAMIRAH	14/07/2017	0 horas Post Infusión	20,16	29	21	0,30
				15/07/2017	24 horas Post Infusión	0,31	26	22	0,32
				16/07/2017	48 horas Post Infusión	0,12	30	35	0,32
23	9	M	QUIROZ DURAN JEAN	15/07/2017	0 horas Post Infusión	66,60	19	28	0,40
				16/07/2017	24 horas Post Infusión	3,60	26	33	0,42
				17/07/2017	48 horas Post Infusión	0,49	21	29	0,44



24	4	F	CAMPOS AMBICHO KATHIA	02/08/2017	0 horas Post Infusión	26,64	31	26	0,33
				03/08/2017	24 horas Post Infusión	0,26	34	40	0,62
				04/08/2017	48 horas Post Infusión	0,10	27	49	0,51
25	6	M	SOLSOL RUIZ AXEL	13/08/2017	0 horas Post Infusión	52,20	25	15	0,27
				14/08/2017	24 horas Post Infusión	0,38	41	33	0,26
				15/08/2017	48 horas Post Infusión	0,19	43	52	0,24
26	1	F	CHICOMA DIAZ EBELIN	02/09/2017	0 horas Post Infusión	42,48	85	92	0,10
				03/09/2017	24 horas Post Infusión	0,69	87	103	0,24
				04/09/2017	48 horas Post Infusión	0,15	201	210	0,11
27	13	M	ROJAS ARONI ANGUELO	13/09/2017	0 horas Post Infusión	41,15	21	20	0,37
				14/09/2017	24 horas Post Infusión	0,39	19	21	0,38
				15/09/2017	48 horas Post Infusión	0,04	19	28	0,49
28	6	F	VARGAS PEREZ KAORI	19/09/2017	0 horas Post Infusión	31,32	50	28	0,39
				20/09/2017	24 horas Post Infusión	0,83	51	53	0,36
				21/09/2017	48 horas Post Infusión	0,27	40	63	0,32
29	13	F	CRUZADO GUTIERREZ ALESSANDRA	21/09/2017	0 horas Post Infusión	144,72	64	36	0,20
				22/09/2017	24 horas Post Infusión	0,26	66	40	0,16
				23/09/2017	48 horas Post Infusión	0,16	31	42	0,16
30	8	F	HUARCAYA CALDERON DAYANA	06/10/2017	0 horas Post Infusión	52,20	27	31	0,30
				07/10/2017	24 horas Post Infusión	0,47	28	35	0,29
				08/10/2017	48 horas Post Infusión	0,22	20	41	0,34

## Anexo H: Especificaciones del equipo usado para el análisis.

### **COBAS C 501**



Módulo fotométrico multicanal, selectivo para la realización de determinaciones de bioquímica, inmunoanálisis homogéneo (proteínas, fármacos, drogas de abuso). Dentro del cobas c 501 se incorpora la determinación de electrolitos (Na, K, Cl) por el método de potenciometría indirecta. Es un módulo que se encuentra integrado en el cobas c 501, con un sistema de pipeteo exclusivo y usando las ventajas de la agitación por ultrasonido.

60 pruebas en simultáneo + 3 ISE's

Rendimiento: 600 tests/hora (fotométricos) ó 1000 Tests ISE/hora

Novedades técnicas del cobas c 501:

- recarga automática de reactivos sin interrupción de la rutina,
- agitación por ultrasonido,
- reactivos en formato casete

Reactivos de química clínica

Formato: c pack, casete

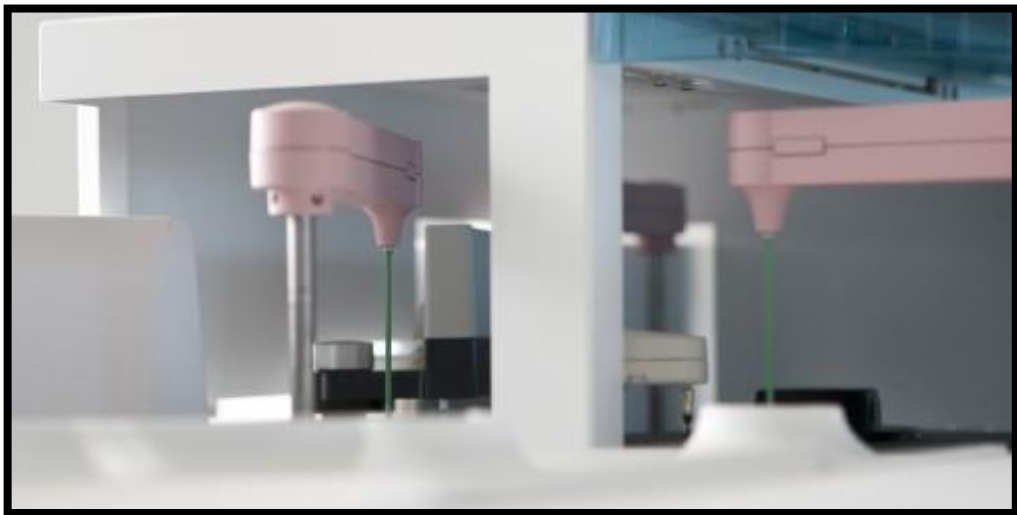
Reactivos identificados por código de barras, con carga y descarga automática sin interrupción de la rutina, con la posibilidad de colocar más de un casete de la misma magnitud, realizándose el cambio automático de un casete a otro en caso de agotamiento del primero.

Conservación: 1 sólo casete por magnitud, que se pueden cargar en duplicado, triplicado o más unidades de acuerdo con el petitorio diario del laboratorio, todos ellos refrigerados entre 8 a 12° C.

### *Área de Suero*

En la actualidad, los laboratorios se encuentran en un desafío constante, debido a la cada vez mayor presión económica. Cada laboratorio es único y requiere soluciones a medida para satisfacer las demandas actuales y futuras de productividad y eficacia.

Esta situación requiere la determinación de parámetros en el menor número de plataformas posible y soluciones optimizadas para los pasos preanalíticos, analíticos y postanalíticos con un manejo de los datos apropiado.



Roche Diagnostics introdujo el concepto de Área de Suero para todas las determinaciones realizadas en suero (o plasma) ofreciendo sistemas independientes y soluciones consolidadas para química clínica e inmunoanálisis.

El flujo se puede optimizar, por ejemplo, mediante el uso de racks comunes para muestras de química clínica e inmunoanálisis, con el objetivo de incrementar la eficiencia de la transferencia de muestras y mediante la utilización de un software específico para el seguimiento de las muestras en el área del suero.

Para la automatización preanalítica, analítica y postanalítica disponemos de gran variedad de sistemas que, junto con el manejo del flujo de trabajo, ofrecen una solución a medida para la integración en el laboratorio.

## Anexo I: Informe del Jurado Evaluador.



### INFORME DEL JURADO EVALUADOR

Lima, 06 de Octubre del 2018

Señor Doctor  
ENRIQUE LEÓN SORIA  
Decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica  
UNIVERSIDAD NORBERT WIENER  
Presente.-

ASUNTO:  
Informes de Evaluación de Proyecto de Tesis

De mi especial consideración:

Es grato expresarle un cordial saludo, e informarle que se ha realizado la evaluación del Proyecto de Tesis titulada: " *MONITORIZACION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS DE LAS ENZIMAS TGO, TGP Y CREATININA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE METOTREXATO AÑO 2017* ", que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica Sr. **Vega Leon Claudio Kolbe** , para la obtención del Título Profesional de Químico-Farmacéutico; luego de haberse levantado las observaciones planteadas, considero se prosiga con la elaboración de la tesis.

Sin otro particular, aprovecho la oportunidad para manifestarle los sentimientos de mi consideración, más distinguida.

Atentamente,



QF. Enrique Leon Mejia  
Jurado Examinador y Calificador



06-10-18  
CA02

F-CV4-4A-7

INFORME DEL JURADO EVALUADOR

Lima, 06 de Octubre del 2018

Señor Doctor  
ENRIQUE LEÓN SORIA  
Decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica  
UNIVERSIDAD NORBERT WIENER  
Presente.-

ASUNTO:  
Informes de Evaluación de Proyecto de Tesis

De mi especial consideración:

Es grato expresarle un cordial saludo, e informarle que se ha realizado la evaluación del Proyecto de Tesis titulada: " *MONITORIZACION DE LOS PARAMETROS BIOQUIMICOS DE LAS ENZIMAS TGO, TGP Y CREATININA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA QUE RECIBEN TRATAMIENTO DE METOTREXATO AÑO 2017* ", que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica Sr. **Sandoval Chujutalli Sara** , para la obtención del Título Profesional de Químico-Farmacéutico; luego de haberse levantado las observaciones planteadas, considero se prosiga con la elaboración de la tesis.

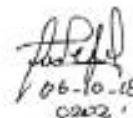
Sin otro particular, aprovecho la oportunidad para manifestarle los sentimientos de mi consideración, más distinguida.

Atentamente,



QF. Enrique Leon Mejia  
Jurado Examinador y Calificador

F-CV4-4A-7



06-10-18  
0202'