



## **Estimación de polimorfismos asociados a la farmacogenética de Metotrexato y sus implicancias en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda**

**Bórquez C \*, Sepúlveda R, Cabrera S, Lagos X, Quezada C, Cea G, Schramm C.**

Valdivia, Chile. Dep. de estadística, Universidad Salamanca, España. Instituto de Farmacia e Instituto de Bioquímica, UACH. Unidad de pediatría y Departamento de farmacia, Hospital Base de Valdivia

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente en la población pediátrica chilena, siendo el metotrexato (MTX) clave en el éxito del tratamiento farmacológico. No obstante, se ha descrito una amplia variabilidad genética entre los pacientes, que estaría influenciando la respuesta al tratamiento con MTX y los efectos adversos asociados a este, por lo que la optimización de la farmacoterapia en estos pacientes es un objetivo fundamental. La presencia de polimorfismos genéticos aparece como una de las principales causas de la expresión de toxicidad; dos de los más conocidos, que influyen en el metabolismo intracelular de MTX, son el C677T y el G80A asociados a los genes MTHFR y RFC1, respectivamente. La presencia de ellos se ha relacionado a una mayor concentración plasmática de MTX y a una mayor toxicidad hematológica y hepática en pacientes con LLA, lo que conduce, en un grupo no menor de pacientes, a la discontinuación de la terapia y en consecuencia a un incremento en las probabilidades de recaída.

**Pacientes y métodos:** Se estudiaron pacientes pediátricos con LLA diagnosticada, tratados bajo el protocolo PINDA en el Hospital Base de Valdivia. Se recolectó de cada uno de ellos una muestra de sangre para la determinación de polimorfismos a través de la técnica PCR-RFLP. De igual manera, se recogió información de los parámetros clínicos asociados a toxicidad. Finalmente, se llevaron a cabo los análisis estadísticos necesarios (test ANOVA de un factor, Kruskal-Wellis y Chi-cuadrado) para determinar frecuencias genotípicas y alélicas, así como la evaluación de la influencia de estos genotipos en la expresión de toxicidad asociada al tratamiento con MTX.

**Resultados:** Se genotipificaron a un total de 30 pacientes con LLA diagnosticada. La frecuencia de los alelos polimórficos 677T y 80A fue de 0,52 y 0,37 respectivamente. La terapia con MTX se asocia significativamente a signos de toxicidad hematológica en pacientes portadores del alelo 677T: leucopenia ( $p=0,003$ ). Además, el genotipo 80 A/A se relacionó de manera significativa a signos de toxicidad gastrointestinal: bilirrubina total ( $p=0,007$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes portadores del alelo 677T presentan una mayor incidencia de leucopenia, y quienes son portadores del genotipo 80 A/A manifiestan una mayor probabilidad de presentar niveles elevados de bilirrubina total.

**Financiamiento:** Fondo Interno DID-UACH 2013-46 adjudicado