

DOSIFICACIÓN DE MERCAPTOPURINA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LA IMPLICANCIA DE LOS POLIMORFISMOS Y METABOLITOS DE AZATIOPRINA EN SU AJUSTE.

Pía Boza Fuentes 1; María Jesús Henríquez Campos 2; Verónica De la Maza León 3; Romina Valenzuela Cortés 3; Carolina Facusse Saavedra 4; Virginia Fierro Jiménez 5; Juan Pablo Torres Torreti 3; Gonzalo Muñoz Silva 6

Laboratorio Clínico, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna

Farmacia, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna

Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Unidad de Oncología, Hospital Exequiel González Cortés

Unidad de Oncología, Hospital Roberto del Río

Unidad de Oncología, Hospital Regional de Talca

Introducción: La dosificación de mercaptopurina en niños durante la etapa de mantención de leucemia linfoblástica aguda (LLA) sigue basándose en superficie corporal, ajustándose según leucocitos y aparición de efectos adversos. El objetivo de nuestro trabajo es determinar la frecuencia de los polimorfismos de las principales enzimas metabolizadoras de este medicamento, hacer seguimiento de los metabolitos de azatioprina (6-TGN y 6-MMPN) y correlacionarlos con la dosificación de mercaptopurina.

Métodos: Estudio experimental controlado, no aleatorizado, prospectivo y multicéntrico. Los pacientes son niños con diagnóstico de LLA ingresados a mantención, atendidos en la red PINDA. Al inicio de la mantención se determinarán los polimorfismos para TPMT y NUDT15 y se cuantificarán los metabolitos de azatioprina a los días 30, 90 y 150. Se calculará la frecuencia de los polimorfismos y se correlacionarán con la dosis de mercaptopurina. Asimismo, la dosificación se correlacionará con leucocitos y niveles de 6-TG y 6-MMPN. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Chile y es financiado por FONIS N°SA2110021.

Resultados: La frecuencia del polimorfismo para TPMT (*1/*3) fue del 1.58% (n = 3 de 65 pacientes). La frecuencia del polimorfismo para NUDT15 (*1/*3) fue del 21.54% (n = 14 de 65 pacientes). El 46% de quienes presentan algún polimorfismo han requerido una baja en su dosificación (con una reducción máxima del 64% de la dosis), en cambio, solo el 26% de quienes no presentan polimorfismo requieren este ajuste. Con respecto a los metabolitos de azatioprina, los pacientes con polimorfismos muestran niveles constantes de 6-TGN (388,6 a 417,0 pmol/8x10⁸RBC), en cambio, en el resto, hay decaimiento de 6-TGN (544 a 389,5 pmol/8x10⁸RBC). Para 6-MMPN, los pacientes con polimorfismos tienen niveles más bajos que quienes no los portan (9294 vs 17353 pmol/8x10⁸RBC). Finalmente, se observa que el conteo de leucocitos fue <3000 células/ul para quienes presentan un polimorfismo, mientras que quienes no presentan polimorfismos tienen conteos >3000 células/ul.

Conclusiones: Se observa que hay un importante grupo de pacientes que presentan polimorfismos en TPMT o NUDT15, quienes requerirían de una dosificación de mercaptopurina menor a estandarizada para así tener un tratamiento seguro y eficaz.