

Manejo de la intoxicación por metotrexato: a propósito de un caso

M. J. FERNÁNDEZ MEGÍA, M. ALÓS ALMIÑANA¹, M. J. TEROL CASTERA²

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ¹Hospital General de Castellón.

²Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario. Valencia

Resumen

El metotrexato a dosis elevadas está incluido en las pautas de los tratamientos quimioterápicos de numerosas neoplasias. Las concentraciones plasmáticas de metotrexato son consideradas el mejor valor predictivo de su toxicidad. La monitorización de las concentraciones plasmáticas de metotrexato es una práctica habitual para identificar pacientes de riesgo, ajustar la dosis de ácido folínico y establecer medidas correctoras. El metotrexato es un ácido débil que se elimina vía renal, por lo que cualquier alteración de la misma produce un elentecimiento en su eliminación. Se describe un caso de toxicidad grave por metotrexato, debido a una insuficiencia renal en un paciente con linfoma no Hodgkin tratado con metotrexato a dosis de 1 g/m². Las medidas correctoras incluyen el rescate con ácido folínico, la administración de resinolectostiramina, la hidratación y alcalinización urinaria, el control del pH urinario y las técnicas de eliminación extracorpórea.

Palabras clave: Metotrexato. Intoxicación. Monitorización.

Summary

High-dose methotrexate is included in chemotherapy regimens used to treat a number of malignant neoplasms. Methotrexate plasma concentration is considered the best toxicity predictor. Monitoring methotrexate plasma concentrations is standard practice in the identification of at-risk patients, the titration of folic acid doses, and the establishment of corrective measures. Methotrexate is a kidney-cleared weak acid, and renal function impairment may retard methotrexate clearance. A case of severe methotrexate-induced toxicity secondary to renal failure is reported in a patient with non-Hodgkin's lymphoma receiving methotrexate at a dose of 1 g/m². Corrective measures included folic acid rescue

therapy, cholestyramine resin administration, hydration and urine alkalinization, urine pH monitoring, and extracorporeal clearance techniques.

Key words: Methotrexate. Toxicity. Monitoring.

INTRODUCCIÓN

Las concentraciones plasmáticas de metotrexato (MTX) suponen el mejor valor predictivo de su toxicidad y probablemente también de su eficacia (1-3). La monitorización del MTX, una práctica clínica habitual para identificar pacientes de riesgo, ajustar dosis de ácido folínico y establecer otras medidas correctoras, ha logrado reducir la incidencia de efectos adversos graves, así como del número de muertes debidas a altas concentraciones de MTX (1,2).

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, aumentando la gravedad de los efectos adversos. La hidratación y la alcalinización urinaria previene la precipitación del MTX y de su metabolito 7-hidroxi-MTX en los túbulos renales, favoreciendo su eliminación renal (3,4).

El ácido folínico antagoniza la acción citotóxica del MTX a varios niveles: a) por inhibición competitiva con el MTX por la entrada dentro de la célula; b) por disminución de la poliglutamación del MTX por competición por la enzima folilpoliglutamato sintetasa; y c) por competición directa por la dihidrofolato reductasa, desplazando al MTX de su sitio de unión (5).

La administración de sales biliares, carbón activado y resinolectostiramina, tiene por objeto secuestrar en el lumen gastrointestinal el MTX procedente del ciclo ente-

Recibido: 24-11-2003
Aceptado: 21-01-2004

Correspondencia: M. J. Fernández Megía. Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Hermandad Donantes de Sangre, 1. 16002 Cuenca.

rohepático, para, de este modo, incrementar el aclaramiento total del MTX (6).

Las técnicas de eliminación extracorpórea pueden ser útiles tanto en el tratamiento del fallo renal, como para las intoxicaciones de MTX. La hemoperfusión es la técnica más efectiva para conseguir reducir las concentraciones plasmáticas del fármaco. La hemodiálisis y la hemofiltración son técnicas habitualmente utilizadas en el tratamiento del fallo renal asociado a la intoxicación por MTX (4,7).

Los principales efectos adversos del MTX son mielosupresión, afectando a todas las series celulares, la insuficiencia renal por daño en los túbulos renales, la mucositis de todo el tracto gastrointestinal y las alteraciones neurológicas sobre todo cuando se administra MTX vía intratecal (3,4).

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 69 años, de 79,5 kg de peso y altura de 1,65 m, diagnosticado de linfoma *natural killer* con factores de mal pronóstico (edad, β_2 -microglobulina, estadio IV con afectación pulmonar). El único antecedente de interés es una diabetes mellitus tipo II. No existe infiltración de médula ósea.

El día +1 se inició el tratamiento con MTX a dosis de $1\text{g}/\text{m}^2$ en perfusión de 24 horas, $200\text{ mg}/\text{m}^2$ en una infusión corta de 2 horas y el resto ($800\text{ mg}/\text{m}^2$) en 22 horas. La dosis total fue de 1.980 mg . El día +3 el paciente presentó nefrotoxicidad, con retraso en la eliminación de MTX, bioquímicamente expresado por un valor de creatinina plasmática de $2,6\text{ mg}/\text{dl}$, que corresponde a un aclaramiento de creatinina de $27\text{ ml}/\text{h}$, según la fórmula de Cockcroft-Gault. El pH urinario presentó valores inferiores a 7. La concentración plasmática de MTX a 12 horas y a las 24 horas postinfusión fue de $29,00\text{ mcM}$ y $13,09\text{ mcM}$, respectivamente. Se inició una hiperhidratación vigorosa, alcalinización urinaria con la administración de bicarbonato sódico para facilitar la eliminación renal de MTX y un control estricto del pH urinario (Tabla I). La Unidad de Farmacocinética del Servicio de Farmacia recomendó aumentar la dosis de rescate con ácido fólnico a $100\text{ mg}/\text{m}^2/3\text{ h}$ y la administración de resinoestiramina a dosis de $4\text{ g}/6\text{ h}$. La pauta de fólnico se fue adaptando a lo largo del tratamiento (Tabla I). El día +5 ante la persistencia de concentraciones elevadas de MTX se decidió someter al paciente a técnicas de eliminación extracorpórea.

La evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de MTX se muestra en la figura 1. En la figura 2 se muestran los valores de creatinina sérica durante el episodio. El pH urinario se midió en cada turno de enfermería (Fig. 3), administrándose un bolo de 20 meq bicarbonato sódico si el pH es inferior a 7.

Los parámetros farmacocinéticos del MTX se han obtenido con el programa *Pharmacokinetics Systems Abbottbase®* (PKS®), mostrando los siguientes valores: $\alpha(\text{h}^{-1}) = 0,0309$; β

Tabla I. Plan terapéutico seguido tras el retraso en la eliminación del MTX

Hiperhidratación vigorosa y alcalinización urinaria	
Suero glucosado 5% $1.000\text{ cc} + 500\text{ meq}$ bicarbonato sódico en 1 h	
En las 4 h siguientes	
500 meq bicarbonato sódico	
Suero glucosado 5% $500\text{ cc} + 10\text{ meq}$ ClK	
Suero fisiológico $500\text{ cc} + 10\text{ meq}$ ClK	
Manitol 10% $500\text{ cc} + 10\text{ meq}$ ClK	
Suero fisiológico $4.000\text{ cc} + 500\text{ meq}$ bicarbonato sódico + 100 meq ClK en 24 h día +3	
Suero fisiológico $3.000\text{ cc} + 500\text{ meq}$ bicarbonato sódico + 100 meq ClK en 24 h día +4 y +5	
Suero fisiológico $2.000\text{ cc} + 500\text{ meq}$ bicarbonato sódico + 120 meq ClK en 24 h a partir del día +6	
Bicarbonato sódico 850 mg 2 caps/8 h. Si pH urinario $< 7 \rightarrow 20\text{ meq}$ bicarbonato sódico iv en <i>bolus</i>	
Rescate con ácido fólnico	
Pauta habitual (60 mg iv de ácido fólnico a las 12 h tras el fin de la perfusión + $15\text{ mg}/6\text{ h}$ 8 dosis)	
$165\text{ mg}/3\text{ h}$ iv día +3	
$200\text{ mg}/3\text{ h}$ iv del día +4 al +14	
$15\text{ mg}/6\text{ h}$ iv desde el día +15 al +23	
Diuréticos	
Seguril 20 mg iv en desayuno y comida del día +4 al +13	
Seguril 40 mg iv extra en cena según diuresis	
Inhibición del ciclo enterohepático	
Resinoestiramina $4\text{ g}/6\text{ h}$ desde el día +3 al +25	
Técnicas de eliminación extracorpórea	
Hemofiltración $2,5\text{ l} +$ hemodiálisis 3 h desde el día +5 al +9 (5 sesiones)	
Monitorización farmacocinética del MTX hasta alcanzar concentraciones plasmáticas seguras	

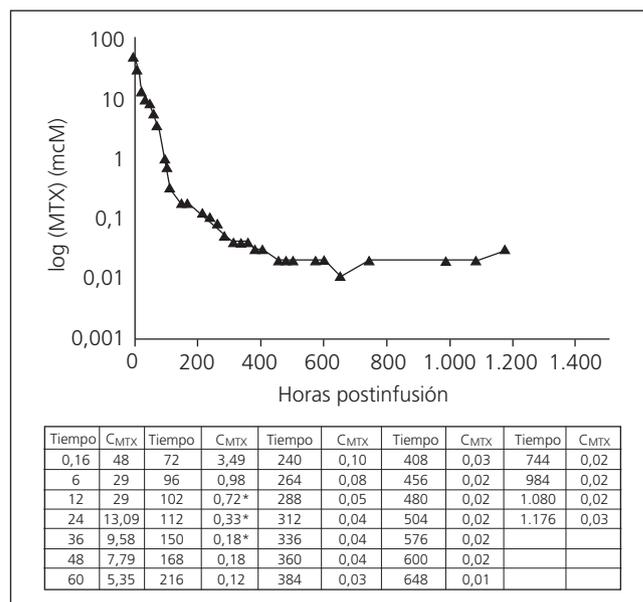


Fig. 1.- Evolución de la concentración plasmática de metotrexato durante el ingreso del paciente. Concentraciones plasmáticas de MTX en mcM (C_{MTX}) a los distintos tiempos de muestreo (horas postinfusión). *Muestras plasmáticas obtenidas tras la diálisis.

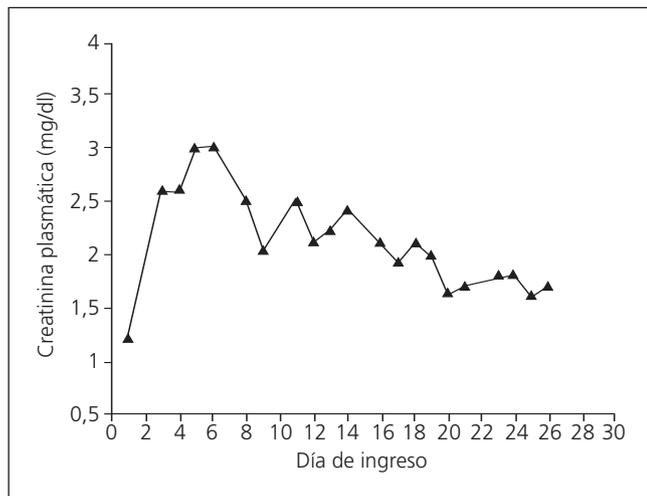


Fig. 2.- Evolución de la concentración plasmática de creatinina durante el ingreso del paciente.

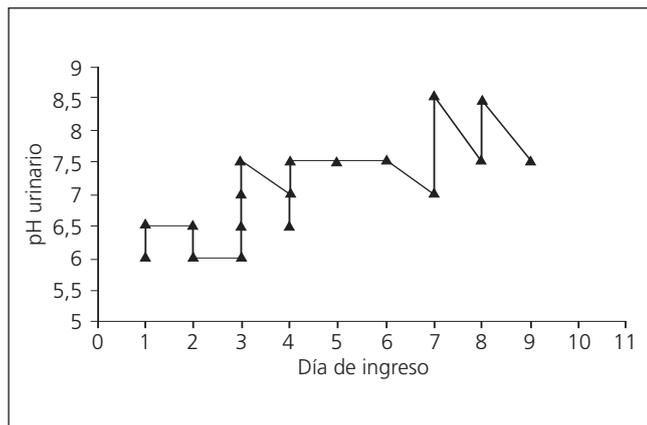


Fig. 3.- Medidas del pH urinario durante el ingreso del paciente (en algunos días se registraron varias medidas).

(h^{-1})= 0,001; K_{12} (h^{-1})= 0,0008; K_{21} (h^{-1})= 0,0013; K_{13} (h^{-1})= 0,0301; V_c (l/kg)= 1,39; Cl (l/kg.h)= 0,041; $t_{1/2\beta}$ (h)= 537.

El día +6 el paciente presentó anemia grado 4 según la escala de la OMS. Ante el riesgo de retrasar la eliminación de MTX se decidió posponer la transfusión de concentrado de hematíes (CH). El día +7 se transfundieron CH por persistencia y empeoramiento de la anemia. Desde el día +8 al +13 el paciente presentó aplasia medular, precisando transfusión de plaquetas, CH y administración de G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) hasta el día +18. Se trasladó al paciente a una habitación de aislamiento, procedimiento utilizado en la sala de Hematología cuando las cifras de neutrófilos descienden por debajo de 500/mcl. El paciente presentó edemas en miembros inferiores, manos y cara desde el día +2 al día +10 a pesar de forzar la diuresis con furosemida. El día +12 apareció mucositis grado 1-2 y fiebre de 38,2 °C (desde el día +12 al +18), por lo que se inició tratamiento antibiótico con imi-

penem. El día +19 el paciente sufrió un cuadro confusional, con pérdida de conciencia, crisis convulsivas precedidas de espasmos abdominales e hipotonía generalizada sin relajación de esfínteres, que cedió de forma espontánea en 5-10 minutos. Este cuadro se repitió en tres ocasiones. Se propusieron como posibles causas de este cuadro una vasculitis por el linfoma, toxicidad por imipenem. Se realizó una TAC cerebral que no mostró alteraciones. Se retiró el imipenem y se inició tratamiento con una dosis de carga de fenitoína de 1.000 mg, seguido de 300 mg al día. Se monitorizaron las concentraciones plasmáticas de fenitoína para asegurar concentraciones eficaces dentro del intervalo terapéutico. Como consecuencia se ajustó la posología a 400 mg/día de fenitoína. Se realizó una RMN que no mostró focalidad neurológica. El electroencefalograma mostró sufrimiento temporal derecho y, tras punción lumbar, se descartó afectación microbiana. El paciente también presentó un cuadro cerebeloso con desorientación, dismetría e inestabilidad en la marcha. Ambos cuadros neurológicos desaparecieron en pocos días con el tratamiento con fenitoína. El paciente fue dado de alta el día +29, tras recuperación hematológica hasta un recuento de 6.800 leucocitos, 4.000/ μ l neutrófilos, 9,8 g/dl de hemoglobina y 136.000/ mm^3 plaquetas, y mejoría de la función renal ($Cr= 1,7$ mg/dl). Posteriormente, el paciente siguió con el esquema HyperCVAD, aunque sólo se le administraron primeras partes. Tras los 6 ciclos obtuvo respuesta completa.

COMENTARIO

Varios autores han relacionado concentraciones plasmáticas de MTX mayores de 1 μ M a las 42 h desde el inicio de la infusión con un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal y medular (1,8,9). El paciente muestra, 48 h después del inicio de la infusión (C24 h postinfusión), concentraciones de 13,09 μ M. Por su parte, Borsi et al indican que la exposición a concentraciones plasmáticas de MTX por encima de 0,05 μ M a las 48 h postinfusión, se asocia con un aumento de toxicidad (5). En este caso la concentración a las 48 h postinfusión fue de 7,79 μ M. Hasta las 288 horas (12 días) postinfusión no se alcanzan concentraciones plasmáticas seguras (menores de 0,05 μ M). La concentración umbral de toxicidad en las células renales es aproximadamente 2,2 mcM cuando el pH urinario es de 5,7 y de 22 μ M a pH 6,9 (4). Nuestro paciente presentó concentraciones plasmáticas de MTX superiores a 22 μ M durante 2 días y mayores de 2,2 μ M durante 4 días. En los primeros días posteriores a la administración de MTX el pH se situó por debajo de 7. Los parámetros farmacocinéticos del MTX en este ciclo de administración muestran un claro enlentecimiento de la eliminación. Si se comparan estos valores con los valores medios de un grupo de pacientes de características similares, se comprueba el retraso en la eliminación renal del fármaco y su acumulación: α (h^{-1})= 0,38; β (h^{-1})= 0,07; K_{12} (h^{-1})= 0,02; K_{21} (h^{-1})= 0,09; K_{13} (h^{-1})= 0,34; V_c (l/kg)= 0,53; Cl (l/kg.h)= 0,16; $t_{1/2\beta}$ (h)= 16,24 (11).

Entre las causas de este enlentecimiento en la eliminación del MTX cabe, por una parte, una cierta disfunción renal, ya que el paciente presentó un valor basal de creatinina plasmática de 1,2 mg/dl, ligeramente por encima del valor de normalidad. Adicionalmente, se plantea si la hidratación y la alcalinización fueron suficientes. Cuando existe aciduria o deshidratación, el MTX y su principal metabolito 7-hidroxi-MTX, de menor solubilidad, pueden precipitar a nivel de los túbulos renales provocando o acentuando el daño renal. Además el pH ácido favorece la reabsorción de las formas no ionizadas del MTX, prolongando su acción citotóxica. El paciente presentó valores de pH urinario menor de 7 en varias mediciones. Por último, son factores agravantes la edad del paciente y su enfermedad de base, la diabetes mellitus tipo II.

Los tratamientos con MTX a dosis altas pueden ocasionar cuadros de toxicidad graves que alargan la estancia hospitalaria e incluso pueden comprometer la vida del paciente. En el caso que se presenta, la estancia fue de 25 días. El paciente debe ser monitorizado estrechamente, obteniéndose el valor basal de la tasa de filtración glomerular y la concentración plasmática de creatinina, para poder detectar a los pacientes con riesgo de sufrir daño renal (4). Una rigurosa hidratación, alcalinización y control del pH urinario son necesarios para asegurar una adecuada eliminación renal del MTX.

La monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de MTX continúa siendo necesaria por la amplia variabilidad en la eliminación de este fármaco entre los distintos pacientes, e incluso en el mismo

paciente en distintos ciclos. Diversos autores han propuesto la utilización de métodos de estimación bayesiana con un número reducido de muestras plasmáticas para definir los parámetros farmacocinéticos del MTX, la exposición sistémica al fármaco y la detección de pacientes con retraso en la eliminación del MTX (10-12). El plan terapéutico seguido en este paciente para minimizar los efectos citotóxicos del MTX y facilitar su eliminación, es similar al descrito por otros autores en la bibliografía, incluyendo en superrescate con ácido fólico y la administración de resinolessteramina, que secuestra el MTX excretada por la bilis e impide su reabsorción interrumpiendo de este modo el ciclo enterohepático (5,7,13,14). Estas medidas tuvieron que ser complementadas con procedimientos de depuración extracorpórea y otras medidas terapéuticas de soporte (transfusiones, antibióticos, etc.) para corregir el severo cuadro yatrogénico provocado por el MTX.

En conclusión, cuando se administran dosis altas de MTX se debe evaluar la función renal para identificar pacientes de riesgo de sufrir retraso en la eliminación del MTX. Además se debe mantener una hidratación y alcalinización adecuados antes, durante y después de la administración del MTX. Una vez instaurado el daño renal, la administración de ácido fólico y de resinolessteramina, que interfiere en el ciclo enterohepático del MTX, la hidratación y alcalinización urinaria y las técnicas de hemodiálisis, son efectivas en el abordaje de una intoxicación por MTX debida a un retraso en su eliminación renal.

Bibliografía

- Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom R, Rodman JH, Ching-Hon Pui, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol* 1994; 8: 1667-72.
- Wall AM, Gajjar A, Link A, Mahmoud H, Pui CH, Relling MV. Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14 (2): 221-5.
- Winter's ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. 3ª ed. San Francisco 1996.
- DrugDex® Information System. Micromedex Inc. Denver, Colorado 2000. *Drug Evaluation Methotrexate*.
- Borsi JD, Sagen E, Romslo I, Moe PJ. Rescue after intermediate and high-dose methotrexate: background, rationale and current practice. *Pediatric Hematology and Oncology* 1990; 7: 374-63.
- Peris F. Estudio farmacocinético de la interacción metotrexato-colestiramina. Implicaciones terapéuticas. [tesis doctoral] Valencia: Universidad de Valencia. Facultad de Farmacia, 1995.
- Kepka L, De Lassence A, Ribrag V, Gachot B, Blot F, Theodore C, et al. Successful rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity and acute renal failure. *Leuk Lymphoma* 1998; 29 (1-2): 205-9.
- Odoul F, Le Guellec C, Lamagnere JP, Breilh D, Saux MC, Paintaud G, et al. Prediction of methotrexate elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukaemia using a population pharmacokinetic approach. (Abstract) *Fundam Clin Pharmacol* 1999; 13 (5): 495-604.
- Raude E, Oellerich M, Weinel P, Freund M, Shrappe M, Riehm H, et al. High-dose methotrexate: pharmacokinetics in children and young adults. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1988; 7: 364-70.
- Rousseau A, Sabot C, Delepine N, Delepine G, Debord J, Lachatre G, et al. Bayesian estimation of methotrexate pharmacokinetic parameters and area under the curve in children and young adults with localized osteosarcoma. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (13): 1095-104.
- Monjanel-Mouterde S, Lejeune C, Ciccolini J, Merite N, Hadjaj D, Bonnier P, et al. Bayesian population model of methotrexate to guide dosage adjustments for folate rescue in patients with breast cancer. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27 (3): 189-95.
- Fernández Megía MJ, Alós Almiñana M, Ezquer Borrás J. Monitorización farmacocinética del metotrexato en infusión de 24 horas en población adulta afectada de linfoma no Hodgkin. [en prensa].
- Widemann BC, Balis PM, Murphy RF, Sorensen JM, Montello MJ, O'Brien M, et al. Carboxypeptidasa-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol* 1997; 15 (5): 2125-34.
- Van den Bongard HJ, Mathjt RA, Boogerd W, Schornagel JH, Soesan M, Schellens JH, et al. Successful rescue with leucovorin and thymidine in a patient with high-dose methotrexate induced acute renal failure. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47 (6): 537-40.