

Toxicidad aguda grave por metotrexato: a propósito de un caso clínico

Primer premio

Premios de casos clínicos del I curso Internacional de Avances en Nefro-Oncología Pediátrica

María Fabregat Farran, Andrea Urtasun Erburu, Ana Jose Navarro García, Cristina Larrosa Espinosa, María Nazaret Sánchez Sierra y Verónica Paola Celis Passini

Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

RESUMEN

El metotrexato (MTX) a dosis elevadas está incluido en los esquemas de tratamiento quimioterápico de numerosas neoplasias. Se trata de un ácido débil, de eliminación mayoritariamente renal mediante filtración glomerular y secreción tubular activa.

Su toxicidad es dependiente de la concentración plasmática, así como del tiempo de exposición celular al fármaco. Esta toxicidad puede ser muy grave e incluso mortal, de ahí la importancia de conocer la farmacocinética de este medicamento.

Nuestro objetivo es presentar el caso clínico de un paciente de 4 años afecto de un linfoma de Burkitt, que sufrió toxicidad renal aguda grave por metotrexato, lo cual motivó que se revisaran los efectos secundarios del fármaco, así como su manejo clínico.

Palabras clave:

Cáncer, linfoma de Burkitt, nefrotoxicidad, daño renal agudo, quimioterapia, metotrexato.

Correspondencia:

Email: María Fabregat Farran. maria.fabregat@sjd.es

Recibido 24/6/21. Aceptado 28/8/21

INTRODUCCIÓN

El MTX a dosis elevadas (HDMTX) está incluido en los esquemas de tratamiento quimioterápico de numerosas neoplasias. La eficacia y la toxicidad del MTX son

dependientes de la concentración alcanzada y del tiempo de exposición de la célula¹.

El MTX es un antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico. La principal vía de eliminación del MTX es la renal, sobre todo las primeras 48 h tras su administración (85-90 %). Esta eliminación se produce mediante filtración glomerular y secreción activa del fármaco en el túbulo proximal. Otras vías de eliminación, como la biliar y la intestinal, son minoritarias (5-7 % y <5 % del total, respectivamente)².

Se estima que hasta en el 2 % de los pacientes que reciben HDMTX existe algún grado de toxicidad renal. La mortalidad, en los casos de toxicidad renal grave, puede llegar hasta el 4-5 %³. El mecanismo causal de esta toxicidad es la precipitación de los metabolitos de MTX en forma de cristales, produciendo una obstrucción tubular secundaria. Esta toxicidad suele resolverse en menos de 7 días en los casos leves-moderados. Sin embargo, en los casos graves, la media de recuperación de las cifras de creatinina es de hasta 22 días, pudiendo acabar en un daño renal crónico⁴.

La depleción del volumen intravascular (vómitos, diarrea, infecciones, colecciones extravasculares, etc.) y presentar un pH en orina ácido han sido descritos como los factores de riesgo más relevantes para desarrollar esta complicación. Las interacciones farmacológicas son también un factor de riesgo importante⁵.

La toxicidad renal conlleva una menor eliminación del fármaco y, por tanto, un retraso en la eliminación de este a nivel sistémico, derivando así en complicaciones potencialmente graves: mielosupresión, mucositis, alteraciones neurológicas, hepáticas y dermatológicas, entre otras.

A grandes rasgos, el manejo clínico de los pacientes con una toxicidad renal por MTX se basa en 3 pilares:

- 1) Favorecer la eliminación del fármaco manteniendo una diuresis forzada alcalina o, en los casos más graves, utilizando técnicas de hemodiafiltración^{4,10}.
- 2) Prevenir complicaciones sistémicas optimizando la dosis de folinato cálcico, puesto que antagoniza la acción citotóxica de MTX intracelular por inhibición competitiva⁴.
- 3) Inactivar el MTX utilizando fármacos como la carboxipeptidasa. Esta hidroliza el MTX a metabolitos inactivos, que no precipitan en el túbulo renal. Es importante conocer que, tras la administración de carboxipeptidasa, el MTX degradado a formas inactivas es el circulante, no el intracelular, por ello es esencial no discontinuar el tratamiento con folinato cálcico, ya que actúa a nivel intracelular previniendo las complicaciones sistémicas⁵. Tras la administración de la carboxipeptidasa, los niveles de MTX deben obtenerse preferiblemente mediante técnicas HPLC (*High performance liquid chromatography*) y no con técnicas de inmunoensayo convencionales. Estas últimas no permiten discernir entre el MTX circulante activo y sus metabolitos inactivos (DAMPA y 7-OH-MTX), que estarían sobrestimando las concentraciones de MTX^{8,11}.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 4 años diagnosticado de linfoma de Burkitt con una gran masa ocupando cavum y espacio parafaríngeo. Presenta afectación meníngea a nivel del canal del hipogloso izquierdo. Recibe tratamiento según el protocolo inter-B-NHL 2010, grupo C1. No presenta otros antecedentes de interés.

Recibe un primer ciclo de poliquimioterapia que incluye MTX 8 gr/m² en infusión de 4 horas x 1 dosis. Presenta muy buena respuesta y reducción importante de la masa mandibular con parámetros de lisis controlados, sin precisar rasburicasa y manteniendo una función renal estable. Se recupera hematológicamente a los 21 días de la administración de este primer ciclo.

Cursando el segundo ciclo de quimioterapia (R-CO-PADM), según el protocolo previamente citado, presenta una toxicidad grave por MTX y sepsis concomitante que precisa de ingreso en UCIP. Recibió en este ciclo: metilprednisolona, rituximab, vincristina, metotrexato (8 gr/m²) ev.en 4 horas x 1 dosis, doxorubicina y ciclofosfamida, así como quimioterapia intratecal con MTX, citarabina e hidrocortisona. A las 48 horas de la administración del MTX, inicia clínica de dolor abdominal, tos y febrícula. Se objetivan unos primeros niveles de MTX en ese momento de 17,95 µmol/l (esperables por protocolo <20 µmol/l), con un deterioro de la función renal concrea-

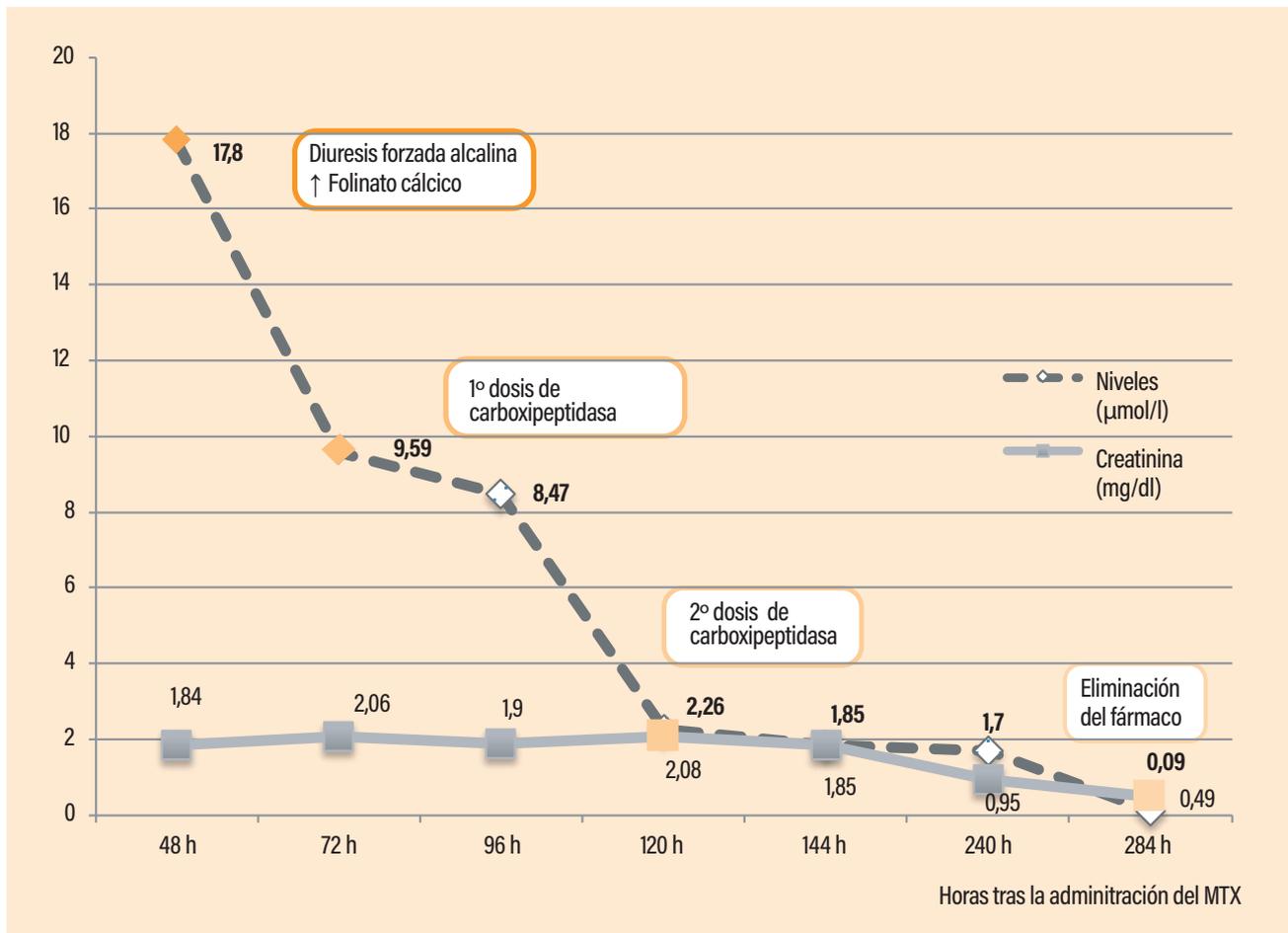
tinina máxima de 1,84 mg/dl. Ante este deterioro de la función renal, se intensifica tratamiento con hiperhidratación con bicarbonato a 4,5 L/m² para alcalinización de orina, así como soporte con folinato cálcico (máximo 10 mg/m²/3h). Se administra la carboxipeptidasa (50 unidades/kg) a las 72 h del inicio de la infusión del MTX. En ese momento, presenta unos niveles de MTX de 9,59 umol/L (esperables <2 µmol/L) y una creatinina de 2,06 mg/dl. Se realiza ecografía abdominal, que muestra ambos riñones aumentados de tamaño y ascitis moderada. El paciente presenta una oligoanuria progresiva con anasarca y dificultad respiratoria que no responde a diuréticos y que precisa de soporte respiratorio progresivo hasta ser trasladado a UCIP (Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos). Inicia fiebre alta a las pocas horas de su ingreso en la unidad de intensivos, con parámetros clínicos y analíticos compatibles con una sepsis de origen respiratorio que precisan de ventilación mecánica invasiva. En este contexto, el paciente presenta dos episodios de parada cardiorrespiratoria y se requiere soporte inotrópico.

A nivel renal, se mantiene el tratamiento de soporte previamente citado, recibiendo en total dos dosis de carboxipeptidasa. Precisa tratamiento diurético con bomba de furosemida, así como hidroclorotiazida y espironolactona. Requiere también administración de albúmina en bomba de infusión continua. Presenta una correcta evolución, con mejoría progresiva de la diuresis y de los parámetros analíticos renales (ver gráfica I). No precisa finalmente de medidas de hemodiafiltración con carbono, contraindicadas inicialmente al estar el paciente en tratamiento con aminas vasoactivas. Al alta de UCIP ya tiene unas cifras de creatinina normalizadas (creatinina de 0,49 mg/dl).

Presenta una eliminación prolongada del MTX, no consiguiendo niveles <0,1 µmol/l hasta las 384 h (16,5 días) y manifestando ciertas complicaciones sistémicas atribuidas a esta eliminación prolongada. Presenta una mucositis grave que ocasiona una perforación intestinal y un síndrome compartimental intraabdominal secundario. Precisa de revisión abdominal quirúrgica e ileostomía de descarga. A nivel neurológico, el paciente presenta, a las 72 h de ingreso en intensivos, unos movimientos clónicos de las 4 extremidades de predominio distal que se atribuyen a neurotoxicidad aguda por MTX. Asimismo, manifiesta una aplasia grave prolongada, precisando soporte con factor estimulador de colonias de granulocitos, junto con transfusiones de granulocitos de donante en el contexto de neutropenia febril prolongada.

Precisó un ingreso prolongado en UCIP de hasta 3 meses. Al mejorar las complicaciones previamente descritas, el paciente recibió el resto del protocolo sin incidencias. De forma tardía presentó diversas diselectrolitemias, hipomagnesemia (cifra mínima de 0,42 mmol/l), hipofosforemia (cifra mínima de 1,05 mmol/l), hipopotasemia (cifra mínima de 2,74 mmol/l) e hiponatremia (cifra mínima de 129,3 mmol/l), que precisaron de suplementación oral. Estudio en orina sin proteinuria en rango nefrótico

Gráfica 1. Evolución de los niveles de MTX. Nótese que con la optimización de las medidas de hidratación y alcalinización se consigue a las 72h una disminución importante de los niveles.



(índice proteína/creatinina con un valor máximo de 0,18 mg/mg) y con una β-2-microglobulina <0,3 μg/ml. Se orienta como una pérdida secundaria a una tubulopatía proximal por los citostáticos recibidos. Se mantiene normotenso en todo momento. Actualmente se encuentra a 2 años de fin de tratamiento, persiste en remisión completa de la enfermedad y sin precisar ningún tipo de soporte a nivel nefrológico.

CONCLUSIONES

Los tratamientos con HDMTX pueden causar toxicidad grave, alargando el ingreso hospitalario y afectando gravemente a la vida del paciente. La monitorización de las concentraciones plasmáticas de MTX es una práctica habitual en la que debemos hacer hincapié, ya que nos permitirá identificar a los pacientes de riesgo, ajustar la dosis de folinato y establecer medidas correctoras precoces.

La toxicidad renal se debe a una precipitación de los metabolitos del MTX en los túbulos renales. La depleción del volumen intravascular y un pH en orina ácido son los principales factores de riesgo para que esto ocurra. El caso clínico presentado podría ejemplificar esta situación, en el cual la depleción vascular secundaria a

un cuadro séptico podría haber sido una de las causas precipitantes. Los principales efectos a nivel sistémico vienen condicionados por este retraso en la eliminación del fármaco a nivel renal y pueden ser, como hemos visto en nuestro paciente, potencialmente graves, ocasionando cuadros importantes de mielosupresión y mucositis.

Financiación

El presente estudio no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial ni entidades sin ánimo de lucro.

Aprobación ética y consentimiento

La autora de este documento no declara ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

La autora de este texto agradece al paciente y a su familia la desinteresada cesión de los datos que se muestran en este texto.

Bibliografía

1. Ramsey, L. B., Balis, F. M., O'Brien, M. M., Schmiegelow, K., Pauley, J. L., Bleyer, A., Widemann, B. C., Askenazi, D., Bergeron, S., Shirali, A., Schwartz, S., Vinks, A. A., & Heldrup, J. (2018). Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *The Oncologist*, 23(1), 52–61. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243>.
2. Ichard, R., Orlick, G., Oker, R. G., Rippett, A. T., Ark, M., Altham, W., Ebabrata, D., Anerjee, B., Oseph, J., & Ertino, R. B. (1996). Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. *The New England Journal of Medicine* (Vol. 335).
3. Widemann, B. C., & Adamson, P. C. (2006). Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *The Oncologist*, 11(6), 694–703. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-694>.
4. Kitchlu, A., & Shirali, A. C. (2019). High-flux hemodialysis versus glucarpidase for methotrexate-associated acute kidney injury: What's best? *Journal of Onco-Nephrology*, 3(1), 11–18. <https://doi.org/10.1177/2399369319827305>.
5. Howard, S. C., McCormick, J., Pui, C., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. (2016). Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*, 21(12), 1471–1482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>.
6. Christensen, A. M., Pauley, J. L., Molinelli, A. R., Panetta, J. C., Ward, D. A., Stewart, C. F., Hoffman, J. M., Howard, S. C., Pui, C. H., Pappo, A. S., Relling, M. v., & Crews, K. R. (2012). Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer*, 118(17), 4321–4330. <https://doi.org/10.1002/ncr.27378>.
7. May, J., Carson, K. R., Butler, S., Liu, W., Bartlett, N. L., & Wagner-Johnston, N. D. (2014). High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: A retrospective analysis. *Leukemia and Lymphoma*, 55(6), 1345–1349. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.840780>.
8. Meyers, P. A., & Flombaum, C. (2011). High-dose methotrexate-induced renal dysfunction: Is glucarpidase necessary for rescue? In *Journal of Clinical Oncology* (Vol. 29, Issue 7). <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8245>.
9. Garcia H, Leblond V, Goldwasser F, et al. (2018). Renal toxicity of high-dose methotrexate. *Nephrol Ther*; 14(Suppl. 1): S103–S113.
10. Mir, O., Ropert, S., Babinet, A., Alexandre, J., Larousserie, F., Durand, J. P., Enkaoua, E., Anract, P., & Goldwasser, F. (2010). Hyper-alkalinization without hyper-hydration for the prevention of high-dose methotrexate acute nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 66(6), 1059–1063. <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1259-3>.
11. Krause, A. S., Weihrauch, M. R., Bode, U., Fleischhack, G., Elter, T., Heuer, T., Engert, A., Diehl, V., & Josting, A. (2002). Carboxypeptidase-G2 rescue in cancer patients with delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. *Leukemia and Lymphoma*, 43(11), 2139–2143. <https://doi.org/10.1080/1042819021000032953>.