



## Retraso en la eliminación de metotrexato en un paciente con leucemia linfoblástica aguda

Karina Senyase Zamarripa-Martínez,<sup>1</sup> Juan Ángel Mejía-Alba<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Oncología Pediátrica. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. León, Guanajuato, México.

### RESUMEN

El retraso en la eliminación de MTX con insuficiencia renal aguda es considerado una urgencia médica para la cual se han propuesto diversas medidas terapéuticas, enfocadas principalmente a la rápida eliminación del fármaco. Los reportes en la literatura son escasos. Presentamos el caso de un paciente masculino de 13 años con leucemia linfoblástica aguda que requirió como parte de tratamiento de consolidación el uso de altas dosis de MTX ( $5 \text{ g/m}^2$ ). Durante las primeras horas de su administración, hubo vómito intenso y afectación del estado de hidratación, lo cual llevó a incremento en la creatinina, al mismo tiempo se encontraron niveles altos de MTX (124 mmol/L). A pesar del aumento en los líquidos IV y el rescate de ácido folínico no se observó mejoría, por lo que se procedió a realizar seis sesiones de hemodiálisis. De esta forma, los niveles de creatinina y MTX disminuyeron progresivamente hasta llegar a lo normal.

**Palabras clave:** Metotrexato, toxicidad, insuficiencia renal aguda, hemodiálisis, leucemia linfoblástica aguda.

### ABSTRACT

The delay in the elimination of methotrexate (MTX) with acute renal failure is considered a medical emergency for which various therapeutic measures have been proposed, focused mainly on the rapid elimination of the drug. The reports in the literature are scarce. We present the case of a 13-year-old male patient with acute lymphoblastic leukemia who required the use of high doses of MTX ( $5 \text{ g/m}^2$ ) as part of the consolidation treatment. During the first hours of administration, there was intense vomiting and impaired hydration status, which led to an increase in creatinine. At the same time, high levels of MTX (124 mmol/L) were found. Despite the increase in IV fluids and the rescue of folinic acid, no improvement was observed, so six hemodialysis sessions were carried-out. With this therapy, creatinine levels and MTX decreased progressively to normal values.

**Key words:** Methotrexate, toxicity, acute renal failure, hemodialysis, acute lymphoblastic leukemia.

### INTRODUCCIÓN

La intoxicación aguda por metotrexato (MTX) se relaciona con la administración terapéutica a altas dosis. El MTX, usado en altas dosis ( $5 \text{ g/m}^2$ sc/24 horas) como tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA)

en niños, es uno de los fármacos indicados en la fase de consolidación.

El conocimiento del mecanismo de acción del fármaco permite comprender los procesos de toxicidad y efectos adversos asociados a su administración. El MTX entra a la célula por medio del transportador de folato reducido y ocurre una transformación a glutamato catalizada por la poliglutamato sintetasa; una vez realizada esta transformación, el MTX se mantiene en la célula por un periodo prolongado. El MTX bloquea la síntesis de nucleótidos, así como la formación de la timidilato sintasa, enzima involucrada en la vía biosintética de las purinas.<sup>1,2</sup>

Al igual que otros antimetabolitos, la citotoxicidad por MTX no sólo tienen que ver con sus concentraciones, sino también con el tiempo de exposición.

\* Correspondencia: JAMA, jmejiaa90@gmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Zamarripa-Martínez KS, Mejía-Alba JA. Retraso en la eliminación de metotrexato en un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Rev Mex Pediatr 2017; 84(6):245-247.

[Delayed removal of methotrexate in a patient with acute lymphoblastic leukemia]

El MTX es eliminado principalmente por vía renal; una pequeña parte se elimina por la bilis. El principal metabolito del fármaco es la 7-hidroxi-metotrexato (7-OH-MTX).<sup>2</sup>

El uso de altas dosis de MTX requiere de medidas adyuvantes, que disminuyen los efectos adversos. Las reacciones adversas se presentan en riñón, hígado, médula ósea, mucosa gastrointestinal y en el folículo piloso, sitios con alta tasa de recambio celular.<sup>3</sup>

Los reportes de toxicidad renal en población pediátrica son limitados. Csordas y su grupo realizaron un estudio retrospectivo de 153 pacientes con LLA que recibieron altas dosis de MTX; fueron monitorizados de acuerdo a sus niveles séricos de 7-OH-MTX. Los autores demostraron que los mayores de 14 años, tuvieron mayor riesgo de toxicidad por MTX en comparación con los menores de seis años.<sup>4</sup>

Existen tres mecanismos principales de toxicidad renal por MTX: 1) reacción anafiláctica que provoca en la mayoría de los casos nefritis intersticial, 2) toxicidad farmacológica directa contra los túbulos y 3) el resultado de la precipitación de los metabolitos, que provoca afectación mecánica en los túbulos renales.<sup>4,5</sup>

Con las altas dosis de MTX, se requiere la administración conjunta de ácido folínico para disminuir los efectos adversos. Sin embargo, a pesar de su uso sistemático, se ha demostrado que la eliminación y toxicidad de MTX es variable en cada paciente.<sup>4,7</sup>

El retraso en la eliminación de MTX, con lesión renal secundaria, es considerado una urgencia médica para la cual se han propuesto diversas medidas, enfocadas principalmente en la rápida eliminación del fármaco. Las medidas propuestas son: rescates con ácido folínico, terapia sustitutiva renal mediante

ultrafiltración, filtrado con carbón, hemodiálisis de alto flujo, terapia extracorpórea continua, timidina y carboxipeptidasa-G2.<sup>8,9</sup>

Por la escasa información al respecto se presenta el caso de un paciente pediátrico.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 13 años de edad, con LLA de alto riesgo por la edad al momento del diagnóstico. Recibió la primera de una serie de altas dosis de MTX ( $5 \text{ g/m}^2$ ), correspondiente al primer ciclo de la fase de consolidación. Contaba con una adecuada función renal (Swartz 115) previa al tratamiento; tenía obesidad como factor de riesgo para retraso en la eliminación del fármaco. Durante las primeras nueve horas de administración del fármaco, presentó vómitos cuantificados en 1,400 mL; las pérdidas repercutieron en el estado de hidratación, por lo que disminuyó la uresis.

Se obtuvo el valor sérico de MTX a la hora 42 de administración. Se reportaron 124 mmol/L; la función renal se vio afectada, con creatinina sérica 2.8, urea sérica 40.7. La condición del paciente lo ubicó con lesión renal aguda prerrenal; además, cursó con hiponatremia e hiperuricemia. Las medidas inmediatas fueron aumento de las soluciones intravenosas a 4,000 mL/m<sup>2</sup>sc/día, y la administración de ácido folínico a 1,000 mg/m<sup>2</sup>sc. Posterior a estas medidas, los niveles disminuyeron a 65.5 mmol/L. Por condiciones del paciente, fue necesario utilizar hemodiálisis de ultrafiltrado.

Se realizaron seis sesiones de hemodiálisis, con disminución de MTX a 0.69 mmol/L (*Figura 1*).

Vale señalar que no se presentaron otros efectos, como mucositis o afectación hepática. El nivel de crea-

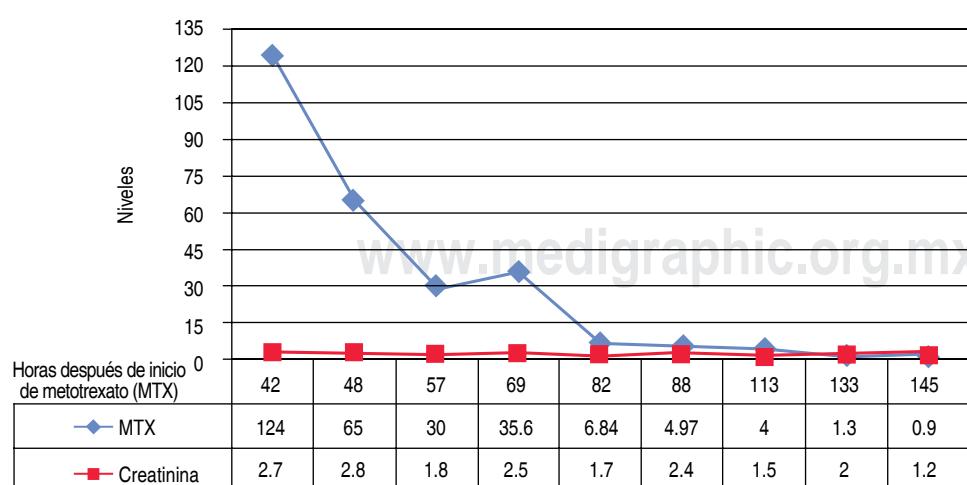


Figura 1.

Valores bioquímicos de creatinina y niveles de metotrexato y su relación con el tiempo tras su medición a la hora 42 del inicio de la infusión del fármaco.

tinina sérica bajó a 0.8 mg/dL, urea sérica 15 mg/dL, potasio sérico 4.5, sodio sérico 145.

Actualmente, el paciente conserva una adecuada función renal; continúa su tratamiento antineoplásico en fase de mantenimiento, sin presentar manifestaciones asociadas a toxicidad por retraso en la eliminación de MTX.

## DISCUSIÓN

En el estudio realizado por Aquerreta y sus colegas, identificaron al vómito como la principal manifestación gastrointestinal asociada a efectos adversos agudos por administración de MTX. El vómito y la deshidratación representaron las principales condicionantes en la eliminación del fármaco y su precipitación renal.<sup>1</sup>

En la actualidad no existen terapéuticas estandarizadas en la población adulta y pediátrica para tratar el retraso en la eliminación de los metabolitos del MTX; en la literatura se han reportado series de casos de las diferentes estrategias utilizadas. Las medidas disponibles incluyen fármacos como la CPDG2, con excelentes resultados; sin embargo, su disponibilidad es muy limitada.<sup>8,10</sup>

No se ha establecido un criterio unificado para el uso de la hemodiálisis. En el caso presentado, se llevaron a cabo sesiones de hemodiálisis, lo cual ya ha sido reportado previamente con adecuados resultados.<sup>9,10</sup>

## REFERENCIAS

1. Aquerreta I, Aldaz A, Giráldez J, Sierrasúmaga L. Pharmacology of high dose methotrexate in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(9): 1344-1350.
2. Braun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21(3): 216-23.
3. Lee KM, Lee HW, Kim SY, Lee HJ, Kim DH, Cho J et al. Wo pediatric osteosarcoma cases with delayed methotrexate excretion: its clinical course and management. *Cancer Res Treat*. 2011; 43(1): 67-70.
4. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006; 11: 694-703.
5. Gaiés E, Jebabli N, Trabelsi S, Salouage I, Charfi R, Lakhal M, et al. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol*. 2012; 3: 4.
6. Nowicki TS, Bjornard K, Kudlowitz D, Sandoval C, Jayabose S. Early recognition of renal toxicity of high-dose methotrexate therapy: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30(12): 950-952.
7. Wiczer T, Dotson E, Tuten A, Phillips G, Maddocks K. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate induced nephrotoxicity. *J Oncol Pharm Pract*. 2016; 22: 430-436.
8. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer*. 2005; 92: 480-487.
9. Ramamoorthy SK, Hepziba R. Acute renal failure post high dose methotrexate infusion successfully managed with high dose folic acid and high flux dialysis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013; 29(2): 90-92.
10. Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, Hansch E, Arbus GS, Quigley R. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2002; 17(10): 825-829.