



# Nefrotoxicidad grave durante la administración de altas dosis de metotrexato en una adolescente con leucemia linfoblástica aguda

Lucía Queizan<sup>1</sup> , Luisina Peruzzo<sup>1</sup> , Juan Ibañez<sup>1</sup> , María S. Felice<sup>1</sup>

## RESUMEN

Las altas dosis de metotrexato son una terapia eficaz y segura. Forma parte de los esquemas de tratamiento de diversas enfermedades hematológicas y oncológicas. La toxicidad aguda y grave de este agente quimioterápico es inusual. La nefrotoxicidad ocurre en alrededor del 2-12 % de los pacientes, asociado a un *clearance* lento de la droga. Suele ser reversible, pero requiere un abordaje precoz.

El objetivo del presente trabajo es describir el caso de una paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que presentó una lesión renal aguda luego de la administración de altas dosis de metotrexato.

**Palabras clave:** leucemia; metotrexato; lesión renal aguda; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10510>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10510.eng>

**Cómo citar:** Queizan L, Peruzzo L, Ibañez J, Felice MS. Nefrotoxicidad grave durante la administración de altas dosis de metotrexato en una adolescente con leucemia linfoblástica aguda. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202410510. Primero en Internet 5-DIC-2024.

<sup>1</sup> Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para** Lucía Queizan: [queizanlucia@gmail.com](mailto:queizanlucia@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 23-7-2024

**Aceptado:** 15-10-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Las altas dosis de metotrexato resultan una terapia eficaz y segura. Forma parte del tratamiento de diversas enfermedades oncológicas.<sup>1</sup> Indicada con los cuidados adecuados, la toxicidad grave de este agente es inusual.<sup>1</sup> La nefrotoxicidad ocurre en el 2-12 % de los pacientes, asociado a un *clearance* lento de la droga.<sup>1</sup> El compromiso renal suele ser reversible, pero requiere un abordaje precoz.<sup>1</sup>

El objetivo es describir el caso de una paciente con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que presentó una lesión renal aguda tras la administración de altas dosis de metotrexato.

## CASO CLÍNICO

Adolescente de 13 años, con diagnóstico de LLA B-común de alto riesgo por haber presentado una respuesta inicial lenta al tratamiento, en remisión completa al momento de presentar este evento adverso, recibiendo tratamiento según protocolo ALLIC-BFM 2009.<sup>2</sup>

La paciente inició fase de consolidación con bloques de alto riesgo (bloque RA 1), con función renal normal previo al bloque de quimioterapia, que incluye altas dosis de metotrexato. Se indicó plan de hiperhidratación y alcalinización. Se comenzó la infusión de metotrexato 5 g/m<sup>2</sup> en 24 horas, con balance de ingresos y egresos. A las 36 horas, presentó edema bipalpebral y en ambas manos y pies. Se encontraba en regular estado general, taquicárdica, taquipneica, hipertensa, con crepitantes en base pulmonar izquierda. El balance de ingresos y egresos en 24 horas resultó positivo en 2000 ml con un ritmo diurético de 81 ml/m<sup>2</sup>/h. Presentó un incremento en el peso corporal del 16,8 %, todos signos inequívocos de sobrecarga de volumen. El laboratorio mostró creatinina: 2,07 mg/dl (tasa de filtrado glomerular: 38 ml/m<sup>2</sup>/1,73 m<sup>2</sup>), con valor máximo posterior de 3,16 mg/dl. Urea: 73 mg/dl, con valor que llegó a 125 mg/dl y determinación de metotrexato: 35 µmol/L (hora +36). La ecografía renal fue normal y la telerradiografía de tórax mostraba índice cardiotorácico de 0,58. Con diagnóstico de lesión renal aguda por metotrexato, se indicó mantener la alcalinización y corregir alteraciones hidroelectrolíticas asociadas. Se colocó catéter de hemodiálisis e inició terapia de reemplazo renal. Se indicó leucovorina a 75 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas y se suspendió la infusión de bloque RA1. Requirió 3 sesiones de hemodiálisis. Las concentraciones de metotrexato permanecieron elevadas hasta la hora +315,

por lo que se extendió la administración de leucovorina cálcica. La evolución de la paciente fue favorable, con normalización de la función renal y orina completa, si bien recibe amlodipina diariamente. Continuó realizando bloques de alto riesgo con adecuación de la dosis y secuencia del metotrexato, con la toxicidad habitual para este tipo de tratamiento (citopenias, mucositis oral). Actualmente, cumple la fase de mantenimiento y se encuentra a 13 meses desde la remisión completa y 14 meses desde su diagnóstico.

## DISCUSIÓN

El metotrexato es utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades hematológicas y oncológicas.<sup>1</sup> Suele ser bien tolerado cuando se administra adecuadamente. En pocos casos, la toxicidad puede resultar grave, incrementando la morbilidad e impidiendo la continuación del tratamiento en tiempo y forma.<sup>1</sup>

En particular, se habla de altas dosis de metotrexato cuando estas superan los 500 mg/m<sup>2</sup>.<sup>1,3,4</sup> Pertenece al grupo de los antimetabolitos y actúa en la fase S del ciclo celular.<sup>1,3</sup> Interfiere con el metabolismo del ácido fólico, inhibiendo de manera competitiva la enzima tetrahidrofolato reductasa, necesaria para la síntesis de precursores de ácidos nucleicos.<sup>1,3</sup>

La toxicidad del fármaco depende de la concentración y del tiempo de exposición.<sup>5</sup> De esta forma, la exposición prolongada a concentraciones bajas de metotrexato puede conducir a mayor toxicidad hematológica o gastrointestinal.<sup>5</sup> Por otro lado, la exposición a mayores concentraciones en tiempo breve puede aumentar el riesgo de toxicidad renal.<sup>5</sup>

Circula unido a proteínas plasmáticas en un 50 %.<sup>3,4,6</sup> Por lo tanto, la administración simultánea de medicamentos que lo desplacen de su unión a proteínas puede aumentar la fracción biológicamente activa, incrementando el riesgo de toxicidad. Son ejemplos de esta interacción las sulfonamidas, salicilatos y difenilhidantoína.<sup>1</sup>

En cuanto a su distribución, si el paciente presenta un tercer espacio, este puede actuar como sitio de depósito, conduciendo a la liberación retardada del fármaco y a un incremento prolongado de sus concentraciones plasmáticas.<sup>1</sup> La generación de un tercer espacio en nuestra paciente se produjo, probablemente, debido a la caída del filtrado glomerular, y luego este resultó en el enlentecimiento en la eliminación del metotrexato plasmático.

La excreción renal ocurre por filtración

glomerular y secreción tubular.<sup>3,6</sup> Una disminución en la excreción renal suele exponer al paciente a concentraciones elevadas de metotrexato y a la aparición de efectos adversos, como mielosupresión y mucositis.<sup>1,4-6</sup>

La reducción del flujo sanguíneo renal, la administración de fármacos nefrotóxicos, el pH urinario ácido, el uso de drogas que compiten con el metotrexato por la secreción tubular y la nefropatía preexistente pueden contribuir a dicha situación.<sup>1,5,6</sup>

La nefrotoxicidad asociada a metotrexato se puede observar en un 2-12 % de los pacientes.<sup>2,5</sup> Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son la precipitación de cristales de metotrexato o sus metabolitos en la luz tubular, vasoconstricción de la arteriola aferente y daño directo de las células tubulares.<sup>1,4-6</sup> Suele presentarse como una lesión renal aguda no oligúrica, con elevación en la concentración plasmática de creatinina durante o después de la infusión como signo más frecuente.<sup>5,6</sup> A pesar de su especificidad, este parámetro es tardío.<sup>6,7</sup> El elemento más precoz para la detección de toxicidad inducida por metotrexato es precisamente la concentración plasmática del fármaco.<sup>6</sup>

La eliminación lenta del metotrexato es una complicación difícil de prever, dado que puede suceder aleatoriamente y no repetirse posteriormente. Por esta razón, el estudio de enzimas relacionadas con el metabolismo del metotrexato no es de utilidad en un caso como el que presentamos, dado que el problema de esta paciente no fue la metabolización del fármaco, sino un defecto en su eliminación.

Resulta importante remarcar que, antes de administrar metotrexato a altas dosis, se deben revisar los parámetros hematimétricos, de laboratorio (especialmente la función renal y hepática)<sup>6</sup> y la indicación de planes de hiperhidratación y alcalinización con el objetivo de lograr ritmos diuréticos elevados antes, durante y después de la infusión.<sup>1,5,6</sup> Se debe considerar la reposición de pérdidas concurrentes.<sup>1</sup> La alcalinización urinaria incrementa 10 veces la solubilidad del metotrexato, impidiendo su precipitación a nivel tubular.<sup>2,6</sup> Además, la administración de leucovorina cálcica ajustada a las determinaciones de metotrexato resulta indispensable.<sup>1,5,6</sup> Representa una fuente de tetrahidrofolato. Compite con el metotrexato por su ingreso a la célula y la formación de poliglutamatos.<sup>6</sup> Por este motivo, los rescates de leucovorina deben comenzar a las 24 horas del

inicio de la infusión de metotrexato.<sup>1,6</sup>

Una vez instaurada la lesión renal aguda, se deben emplear estrategias para favorecer la eliminación del metotrexato acumulado, así como también reducir la toxicidad ejercida por él:<sup>5,6</sup> I) en caso de ser posible, mantener la alcalinización urinaria;<sup>4,6</sup> II) Indicar terapia de reemplazo renal oportunamente;<sup>5</sup> III) Optimizar dosis de leucovorina cálcica para antagonizar la inhibición competitiva de la tetrahidrofolato reductasa;<sup>4,6</sup> IV) En caso de tener disponibilidad, indicar carboxipeptidasa.<sup>4-6,8</sup> Representa una enzima recombinante que cataliza la conversión de metotrexato en ácido 2,4-diamino-N10-metilpterico y glutamato, ambos metabolitos inactivos que tienen una eliminación biliar.<sup>4-6</sup> La carboxipeptidasa tiene una indicación precisa en pacientes con alteración de la función renal y concentraciones plasmáticas de metotrexato elevadas (mayores a 1 µmol/L).<sup>4,5</sup> No obstante, la disponibilidad de esta herramienta puede ser reducida.<sup>4,8</sup>

El metotrexato es un fármaco dializable debido a su bajo peso molecular y moderada unión a proteínas plasmáticas. La hemodiálisis intermitente es efectiva aunque, según la bibliografía, las terapias de reemplazo renal no ofrecen beneficios significativos, ya que solo eliminan el metotrexato intravascular y también extraen ácido fólico. En el caso de nuestra paciente, la indicación de hemodiálisis se basó en la presencia de sobrecarga de volumen y desequilibrios electrolíticos refractarios a los tratamientos convencionales.<sup>8</sup>

Se considera que la lesión renal aguda inducida por altas dosis de metotrexato es inusual y reversible.<sup>6</sup> Si se instauran precozmente las medidas adecuadas, la mayoría de los pacientes suele tener una evolución favorable. Habitualmente, es seguro que el paciente reciba nuevamente altas dosis de metotrexato, como fue el caso que presentamos.<sup>6</sup> ■

## REFERENCIAS

- Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
- Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the randomized acute lymphoblastic leukemia intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3499-511.
- Chabner BA, Bertino J, Cleary J, Ortiz T, Lane A, Supko J, Ryan D. Fármacos citotóxicos. En Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. eds. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° ed. México: McGraw Hill Interamericana Editores; 2012:pág.1677-1730.

4. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, et al. Overview of methotrexate toxicity: A comprehensive literature review. *Cureus* 2022;14(9):e29518.
5. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2016;11(6):694–703.
6. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. *Oncologist*. 2018;23(1):52–61.
7. Skärby T, Jönsson P, Hjorth L, Behrentz M, Björk O, Forestier E, et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;51(4):311–20.
8. Ghannoum M, Roberts DM, Goldfarb DS, Heldrup J, Anseeuw K, Galvao TF, et al. Extracorporeal treatment for methotrexate poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(4):602–22.