



CARTAS AL DIRECTOR

Toxicidad aguda de altas dosis de metotrexato en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños: a propósito de un caso

Acute toxicity of high doses of methotrexate in treatment of ALL in children: a case study

Sr. Director:

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (LLA) constituye uno de los mayores éxitos en la historia de la medicina. Los índices de supervivencia infantiles han mejorado, en las últimas décadas, hasta alcanzar cotas de curación del 80%¹.

El metotrexato (MTX) a dosis elevadas (MTXHD) está incluido en las pautas de los tratamientos quimioterápicos de numerosas neoplasias. Es un ácido débil de eliminación renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Su toxicidad es dependiente de concentración y tiempo de exposición, y las concentraciones plasmáticas son el mejor valor predictivo de toxicidad.

La carboxipeptidasa G2 (CPDG2) o glucarpidasa, enzima bacteriana recombinante, hidroliza el MTX a metabolitos inactivos: ácido glutámico, ácido 4-deoxi-4-amino-N10-metilptericoico (DAMPA) y 7-OH-DAMPA.

Presentamos el caso de un varón de 12 años (53 kg, 1,6 m²) diagnosticado de LLA-B común de muy alto riesgo [con t(9;22) y más del 5% de blastos el día +14/+21] recibió tratamiento de inducción del esquema LLA, de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP)² 2005, con buena tolerancia. No tiene otros antecedentes de interés ni recibe mediación concomitante que interaccione con el MTX.

El día +36, según criterios hematológicos, inicia un primer ciclo de consolidación del esquema LLA-SEOP 2005 con MTXHD de 4,5 g/m² en perfusión de 24 h, con tratamiento oral coadyuvante (mercaptopurina 50 mg/24 h e imatinib 400 mg/24 h) y administración intratecal (MTX-AraC-hidro-cortisona).

Durante la primera administración de la fase de consolidación presenta un máximo febril (39,1 °C), por lo que se suspende la infusión a las 3 h del inicio y habiéndose administrado 1,1 g de MTX de los 7,2 g programados. Tras instauración empírica antibiótica, con teicoplanina y ceftazidima, la concentración de MTX (MTXs) a las 24 h tras la infusión es de 5,5 µmol. La monitorización habitual de estas concentra-

ciones la realiza el servicio de análisis clínicos de nuestro hospital. Un MTXs < 0,2 µmol es el límite recomendado para finalizar el rescate.

Se inicia rescate con ácido fólico (30 mg/m²/6 h), según Normograma de Bleyer, e hiperhidratación de 3 l/m²/día con alcalinización urinaria para facilitar la eliminación del fármaco. A las 24 h tras infusión, se mostró un valor de creatinina sérica (Crs) de 2,24 mg/dl, hiperuricemia (5,3 mg/dl) e hiperfosforemia (8,5 mg/dl).

A las 36 h, la Crs aumentó a 2,7 mg/dl (4,5 veces el valor basal), con deterioro de la función renal a un aclaramiento de 18 ml/min/1,73 m², determinado mediante orina de 24 h. Toxicidad renal de grado II y hepática de grado IV, según la clasificación de la OMS. El valor obtenido de MTX fue de 4,75 µmol.

Debido al empeoramiento de la función renal, se decide ingresar al paciente en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Durante la exploración física, refiere parestesias en las manos. Se instaura tratamiento con rasburicasa (12 mg/24 h), hidróxido de aluminio, perfusión sin aportes de potasio ni calcio, fólico (100 mg/m²/6 h), hiperhidratación a 5 l/m²/día, mantenimiento de la alcalinización urinaria (bicarbonato 6 ml/100 ml), perfusión de furosemida (0,2 mg/kg/h) y tratamiento antibiótico empírico previo, ajustado a insuficiencia renal.

El MTXs a las 38 h fue de 3,91 µmol, bioquímicamente expresado por una Crs de 2,9 mg/dl y ALT de 66 U/l. Tras 40 h postinfusión y ante la falta de efectividad de las medidas correctoras, según el esquema de intoxicación por MTXHD del protocolo LLA-SEOP 2005, se decide administrar CPDG2, 50 U/kg/día; el servicio de farmacia tramita la adquisición del fármaco bajo el epígrafe de "tratamiento en uso compasivo". Ante la falta de disponibilidad nacional de CPDG2, se administran 2.000 U/24 h en 5 min a las 40 h, y se suspende el leucovorin 2 h antes y 2 h después. Se observó una eficaz reducción de las concentraciones a 0,53 µmol (56 h), 0,26 µmol (68 h), 0,13 µmol (80 h), 0,09 µmol (92 h); disminución del 84% respecto a los valores previos.

Se decide el alta a planta por mejora clínica y analítica con función renal de 45 ml/min/1,73 m².

Las funciones renal y hepática se normalizaron progresivamente, con uremia de 2,1 mg/dl; Crs, 0,83 mg/dl y bilirrubina, 0,3 mg/dl (fig. 1).

Una semana después del inicio del MTX, se dio de alta al paciente sin incidencias.

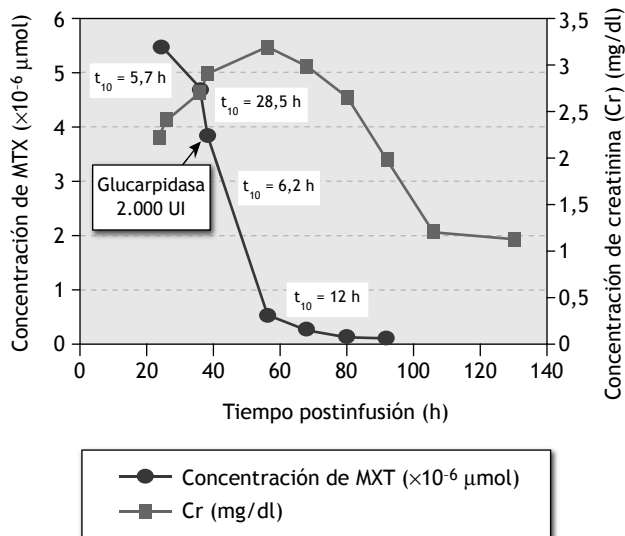


Figura 1 Evolución de los parámetros analíticos durante la intoxicación con metotrexato (MTX).

La disminución de la toxicidad depende de un adecuado rescate con leucovorin y la rápida eliminación del citostático. Retrasar esta actuación puede desencadenar un fallo renal agudo, resultado de la precipitación del MTX o sus metabolitos en los túbulos renales³.

Como posibles causas del retraso en la eliminación del MTX se contemplan la disfunción renal agravada, la presencia de genotipos mutados en los que se observa una mayor tendencia a toxicidad⁴, así como hidratación y alcalinización suficientes⁵.

Tras aplicación de medidas correctoras, se decidió administrar glucarpidasa, que proporcionó una ruta alternativa por eliminación hepática y redujo las concentraciones séricas, sin recuperación de la función renal.

Los MTXs fueron realizados mediante determinación FPIA. Estando descrita con dicha técnica una sobrestimación de los resultados fruto de la reacción cruzada que se produce entre DAMPA y MTX, sería de elección la determinación por HPLC⁶. Sin embargo, ante la falta de disponibilidad de HPLC en nuestro hospital, se prosiguió con el inmunoanálisis para determinar la evolución y los MTXs para adecuar la duración del rescate con leucovorin.

Con posterioridad, se ha realizado al paciente un estudio genético de polimorfismo de los genes *TPMT* y *MTHFR*, ambos implicados en el metabolismo del MTX, y resultó ser heterocigoto en el gen *MTHFR C677T*, alteración genética en la que se observa una tendencia a mayor toxicidad, por lo que se aconseja una reducción de la dosis del tratamiento e incluso su suspensión⁴.

El segundo tratamiento de consolidación se realizó a 3 g/m² de MTX que fue bien tolerado. Las subsiguientes administraciones fueron a dosis plenas y transcurrieron sin incidencias. Finalizado el esquema, se programó para trasplante hematopoyético autólogo.

Los tratamientos con MTXHD pueden causar toxicidad grave que alarguen el ingreso hospitalario y afectar a la vida del paciente.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas es una práctica habitual para identificar a pacientes en

riesgo, ajustar dosis de folínico y establecer medidas correctoras.

El control y el manejo de sus posibles efectos adversos se presenta como un camino para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los pacientes pediátricos con enfermedades neoplásicas.

Bibliografía

1. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA*. 2003;290:2001-7.
2. Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pediatría (niños mayores de 1 año) (LAL/SHOP-2005). Versión final: enero, 2006.
3. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11:694-703.
4. Przekop PR, Tulgan H, Przekop AA, Glantz M. Adverse drug reaction to methotrexate: pharmacogenetic origin. *JAHA*. 2006;106:706-7.
5. Flobaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol*. 1999;17:1589-94.
6. Ficha técnica de Voraxaze™. Laboratorio Protherics UK Limited. Junio, 2007.

L. Periañez-Párraga*, O. Pérez-Rodríguez,
F. do Pazo-Oubiña y M. Crespí-Monjo
Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Dureta,
Palma de Mallorca, Illes Balears, España
Recibido el 16 de julio de 2008;
aceptado el 10 de febrero de 2009
*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: leomenorca@yahoo.es
(L. Periañez-Párraga).

Cuadro confusional y alucinaciones por interacción entre rasagilina y escitalopram

Clinical manifestation of confusion and hallucinations caused by an interaction between rasagiline and escitalopram

Sr. Director:

Rasagilina es un antiparkinsoniano inhibidor de la monoaminoxidasa B relacionado química y farmacológicamente con selegilina. Los efectos adversos que aparecen con mayor frecuencia cuando se usa en monoterapia son cefaleas, mareos, náuseas, artralgias y astenia¹. Tal como se recoge en la ficha técnica del medicamento "no puede administrarse junto con fluoxetina o fluvoxamina y se debe usar con precaución en pacientes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO ya que se han comunicado reacciones adversas graves"².