

# Manejo de altas dosis de metotrexato en un caso de leucemia aguda linfoblástica

ALARCÓN PAYER C<sup>1</sup>, MUÑOZ CID CL<sup>1</sup>, CLARAMUNT GARCÍA R<sup>1</sup>, JIMÉNEZ MORALES A<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jaén. Jaén (España)

2 Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

Fecha de recepción: 04/03/2021 - Fecha de aceptación: 06/04/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220004000015>

## RESUMEN

Se presenta un caso de un paciente diagnosticado de leucemia aguda linfoblástica Pro-T, que se trata con altas dosis

de metotrexato. Se describe el manejo de niveles tóxicos de metotrexato que resulta de la colaboración entre el farmacéutico de hospital y el hematólogo.

Palabras clave: **Metotrexato, farmacocinética, equipo multidisciplinar.**

## Management of high doses of methotrexate in a case of acute lymphoblastic leukemia

### SUMMARY

We present a case of a patient diagnosed with acute Pro-T lymphoblastic leukemia, who is treated with high doses

of methotrexate. The management of toxic levels of methotrexate resulting from the collaboration between the hospital pharmacist and the hematologist is described.

of methotrexate. The management of toxic levels of methotrexate resulting from the collaboration between the hospital pharmacist and the hematologist is described.

Key words: **Methotrexate, pharmacokinetics, multidisciplinary team.**

## INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito del ácido fólico que actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos, provocando la síntesis de un ADN anómalo e impidiendo la síntesis de ácidos nucleicos. Es utilizado en dosis altas en varias neoplasias malignas, como en la leucemia aguda linfoblástica (LAL). La dosificación debe realizarse según la superficie corporal (SC) del paciente y se elimina principalmente vía renal<sup>1</sup>. Cuando se produce un retraso en la excreción de MTX la exposición del paciente a concentraciones tóxicas de éste se prolonga, lo que puede repercutir negativamente en la morbi-mortalidad. Es por ello que la monitorización de MTX, junto con unas adecuadas medidas de soporte para su eliminación, es clave para asegurar su correcta utilización<sup>2</sup>.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 32 años (SC=2.156 m<sup>2</sup>) diagnosticado de una LAL Pro-T, sin antecedentes personales de interés. Ingresa de forma programada para la administración del primer bloque de consolidación del protocolo PETHEMA LAL AR 2011 para formas T (tabla 1).

El día +1 se inició la perfusión de MTX a una dosis de 5.000 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas (h). La dosis total administrada fue de 10.780 mg. La infusión comenzó a las 20 h del día +1 hasta las 20 h del día +2. A las 30 h del inicio de la perfusión se midieron los niveles plasmáticos de MTX y se obtuvo una concentración plasmática (Cp) de 208,26 µmol. Se extrajo una segunda muestra a las 36 h de la infusión obteniendo una Cp<sub>36h</sub>:172,35 µmol. Con estos datos se calculó la semivida de eliminación (t<sub>1/2</sub>), siendo ésta de 22,64 h, una semivida muy larga.

Ante estos elevados niveles plasmáticos de MTX, desde el Servicio de Farmacia se recomendó un aumento de la hidratación hasta a 3000 ml/m<sup>2</sup>/día y se inició una alcalinización urinaria con la administración de bicarbonato sódico para facilitar la eliminación renal de MTX.

Por protocolo, a las 36 h de la infusión se comenzó con el rescate con ácido fólico (AF). El farmacéutico recomendó comenzar el rescate con una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> de AF (162 mg), seguido de una dosis 30 mg/m<sup>2</sup> (65 mg) 3 h después y continuar con 30 mg/6 h hasta que los niveles de MTX disminuyeran por debajo de 0,2 µmol. El día +3, a las 48 h desde el inicio de la infusión de MTX, se volvió a obtener una alta Cp<sub>48h</sub>: 126,9 µmol, volviendo a aumentar la dosis de AF (30mg/3h) según el Nomograma de Bleyer. A las 60 h, la Cp<sub>60h</sub> fue de 50,79 µmol, por lo que ante niveles de MTX tan elevados se decidió incrementar la dosis de AF a 2g/6h, siguiendo el Nomograma de Bleyer. A las 72 h se reforzó el rescate con resinolectiramina 3g/6h.

En el día +5, a pesar de las medidas de rescate empleadas, la Cp de MTX continuaba en niveles tóxicos. En la sesión clínica realizada conjuntamente con el Servicio de Hematología, tras una revisión bibliográfica, se decidió realizar al paciente ciclos de hemodiálisis<sup>3</sup>. Se comentó con Nefrología, y el primer ciclo se realizó en el día +7 y se repitió en el día +8. Durante este periodo los niveles plasmáticos de MTX disminuyeron hasta Cp<sub>156h</sub>:1,55 µmol, por lo que se optó por no dializar en el día +9. En la siguiente monitorización, se observó un aumento de la Cp, Cp<sub>168h</sub>:1,65 µmol y Cp<sub>180h</sub>:1,94 µmol, por ello se realizó una sesión más de hemodiálisis en el día +10. A partir del día +11, con una Cp<sub>216h</sub>:0,80 µmol, se decidió en sesión clínica conjunta con Hematología realizar hemoperfusión, consiguién-

**Tabla 1. Protocolo de Pethema LAL-AR-2011 (Adultos)<sup>4</sup>**

Fármaco	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Vincristina	1,5 (máx 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	1 y 8
Metotrexato	3000 para LAL de línea B <b>5000 para LAL de línea T</b>	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	1
L-asparaginasa	20000 UI/m <sup>2</sup>	SF (250 ml)	3 horas	IV	3
Dexametasona	20/10/5/2,5	SF (100 ml)	Bolus	IV	1-5/6/7/8

**Tabla 2. Concentraciones plasmáticas de MTX a diferentes tiempos de muestreo**

	Tiempo (horas desde el inicio de la perfusión)	Cp MTX (μmol)
Día +2	30	208,26
Día +2	36	172,35
Día +3	48	126,9
Día +4	60	50,79
Día +4	72	30,7
Día +5	84	17,8
Día +6	96	7,42
Día +6	108	6,34
Día +7	120	5
Día +8	144	2,7
Día +9	168	1,65
Día +9	180	1,94
Día +10	192	1,36
Día +11	216	0,8
Día +12	240	0,39
Día +13	264	0,42
Día +14	288	0,33
Día +15	312	0,23
Día +16	336	0,18
Día +17	360	0,14
Día +18	384	0,11
Día +19	408	0,11
Día +20	432	0,08

dose disminuir la pauta de AF a 200mg/6h. En el día +12 se suspendió la resinolectiramina y se redujo a 100mg/3h la pauta de AF, llegando a 30mg/3h al día siguiente. En el día +14 se realizó una segunda hemoperfusión, obteniendo unos niveles Cp<sub>312h</sub>:0,23 μmol. Posteriormente, una vez alcanzada una Cp<sub>384h</sub>: 0,11 μmol se redujo el AF a 30mg/6h. Finalmente, con una Cp<sub>482h</sub>:0,08 μmol, se consiguió dar el alta hospitalaria al paciente, con 4 dosis de AF 30mg/12h via oral, finalizándose la monitorización de MTX (tabla 2).

## DISCUSIÓN

La monitorización de MTX permite observar cómo se comporta el fármaco de manera individualizada, y así poder evitar un posible daño a las células sanas del paciente y generar una toxicidad no deseada.

Por ello, la protocolización en la monitorización y una adecuada formación del personal sanitario implicado disminuyen considerablemente las probabilidades de generar toxicidad en el paciente.

A la vista del caso expuesto, las Cp de MTX obtenidas tras la finalización de la perfusión pueden ser extremadamente elevadas, y por ello es necesario actuar con rapidez y exactitud a la hora del rescate con AF, la hiperhidratación y alcalinización de la orina, entre otras medidas.

En este caso, al alcanzarse concentraciones tan elevadas de MTX ha resultado muy costoso disminuirlas, por lo que es esencial realizar una correcta monitorización de los niveles plasmáticos desde las primeras horas de infusión. De esta manera, se ha propuesto comenzar a medir niveles de MTX a las 12 y a las 24 h desde el inicio de la administración del fármaco, para poder hacer una predicción de los niveles con estas Cp mediante el programa PKS®, estimando las Cp que se alcanzarían en el momento del comienzo del rescate y poder tomar medidas (mayor hidratación del paciente, estrecha vigilancia del pH urinario, comenzar con un rescate de AF mayor al estándar, etc.) lo antes posible en el caso de que los niveles se prevean más altos de lo esperado o, incluso, tóxicos. Cabe destacar otras medidas que han resultado efectivas en la eliminación de niveles tóxicos de MTX, como la hemodiálisis y la hemoperfusión. Las dosis elevadas de AF también han resultado útiles en el control de la toxicidad por MTX, ya que el paciente no llegó a desarrollar toxicidad hematológica.

## CONCLUSIÓN

Fruto del trabajo multidisciplinar, se ha conseguido manejar correctamente un caso complejo de intoxicación por MTX, basándose en la evidencia científica discutida en las sesiones clínicas con el Servicio de Hematología.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica metotrexato accord 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79440/FT\\_79440.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79440/FT_79440.html).
- Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
- Nogué S, Marruecos L, Lloret J. Indicaciones de la depuración renal y extrarenal en el tratamiento de las intoxicaciones. En: *Intoxicaciones Agudas Graves*. Ed: Net A, Marruecos L. Ars Médica, Barcelona 2006;81-86.
- Mireia Constans Cots, Isabel González Medina, Rosario López Sánchez, Pilar Marcos Pascua, Rocío Parody Porras, Josep M.ª Ribera Santasusana, et al. *Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas*. 6.a ed.: Ambos Marketing Services; 2014.

