

Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato

Hematological emergencies. III. Methotrexate toxicity

Dr. Juan Carlos Jaime-Fagundo, MSc. Mariela Forrellat-Barrios, Dr. Alberto Arencibia-Núñez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El metotrexato es un antimetabolito que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa y posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora, por lo que se emplea en el tratamiento de diferentes hemopatías malignas. Los principales efectos adversos son mielosupresión, insuficiencia renal, mucositis y alteraciones neurológicas. Es de gran importancia que el manejo de la intoxicación por esta droga sea rápido y adecuado, ya que una acción a tiempo es capaz no solo revertir de el daño, sino de salvar la vida del paciente. Se hace una revisión de la conducta frente a la toxicidad aguda por este medicamento.

Palabras clave: metotrexato, ácido fólico, toxicidad, mucositis, reacciones adversas, neurotoxicidad, glucarpidasa.

ABSTRACT

Methotrexate is an antimetabolite which competitively inhibits the dihydrofolate reductase enzyme and has anti-proliferative and immunosuppressive activity and therefore it is used in the treatment of various hematological malignancies. The main adverse effects are myelosuppression, renal insufficiency, mucositis and neurological disorders. The adequate management of intoxication by this drug is very important since fast and appropriate actions can reverse the damage and save the patient's life. A review of the behaviour against acute toxicity by this drug is reported.

Keywords: methotrexate, folic acid, toxicity, mucositis, adverse reactions, neurotoxicity, glucarpidase.

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) fue el primer medicamento diseñado expresamente para el tratamiento del cáncer.¹ Desde su introducción por *Farber* en la década de los 50 del siglo pasado,² se ha explotado su potencial terapéutico en neoplasias hematológicas, tumores sólidos, enfermedades autoinmunes y en la inducción de abortos. Por su empleo frecuente en una gran variedad de situaciones clínicas, proponemos una revisión de la toxicidad aguda inducida por esta droga.

MECANISMO DE ACCIÓN

El MTX es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DFR), enzima clave en el metabolismo del ácido fólico que regula la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Impide la formación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de ácidos nucleicos. Cataliza la reducción de 5,10 metilén tetrahidrofolato a 5 metil tetrahidrofolato, forma en que circula el folato endógeno, que es el donador de grupos metilo necesarios para la conversión de homocisteína a metionina durante la síntesis de proteínas. Este afecta principalmente a células que se encuentran en fase S del ciclo celular.³

EFFECTOS ADVERSOS

Los principales efectos adversos son mielosupresión, con afectación de todas las series celulares, insuficiencia renal por daño en los túbulos renales, mucositis, fundamentalmente del tracto gastrointestinal y alteraciones neurológicas, sobre todo cuando se administra por vía intratecal (IT).^{3,4}

El MTX es un ácido débil que se elimina por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Cualquier alteración de la función renal se traduce en concentraciones plasmáticas por encima de valores umbrales durante más tiempo y de esta forma se agravan de los efectos adversos.

Las concentraciones plasmáticas de MTX, sirven como valor predictivo de su toxicidad y probablemente también de su eficacia.⁵ Su monitoreo es una práctica clínica habitual para identificar pacientes de riesgo y establecer medidas correctoras. Con ello se ha logrado reducir la incidencia de efectos adversos graves, así como del número de muertes.³

NEUROTOXICIDAD AGUDA

La neurotoxicidad por este medicamento ha sido reportada en el 3-15 % de los pacientes a quienes se les ha administrado MTX, asociado con un incremento a la exposición y en dependencia de la vía utilizada: endovenosa (EV) o IT. En pacientes que han recibido MTX nuevamente después de la resolución de los síntomas, ha habido una recurrencia del cuadro en el 10-56 %.⁶⁻⁸

La fisiopatología de la neurotoxicidad por MTX es compleja, pero se explica en parte, debido a que al inhibir la DFR aumenta la adenosina y homocisteína. La adenosina dilata los vasos sanguíneos cerebrales, enlentece la liberación de neurotransmisores en las uniones pre-sinápticas, modifica la respuesta postsináptica y enlentece las descargas neuronales.⁹

El síndrome de neurotoxicidad aguda se describe durante el tratamiento con MTX (tanto por vía parenteral como oral, en dosis variable). Se manifiesta por cefalea, anorexia, vómitos, náuseas, hipertensión arterial, confusión, visión borrosa, vértigo, afasia, agitación, letargia, convulsiones, depresión del sensorio, coma y hemiparesia. Esta neurotoxicidad se asocia generalmente con nefrotoxicidad inducida por MTX o a fallo renal que lleva a una pobre eliminación de esta droga.⁹

MUCOSITIS

La rápida proliferación de las células epiteliales de las mucosas hace que la orofaringe y el tracto gastrointestinal sean particularmente vulnerables al tratamiento con MTX. La combinación de quimioterapia intensiva y de radioterapia aumenta el daño de esta droga al nivel de las mucosas.¹⁰

En la fisiopatología de la mucositis intervienen múltiples factores. El proceso comienza con el daño al tejido conectivo y a los vasos sanguíneos que se encuentran en la submucosa. A esto le sigue la liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas del oxígeno que exacerbaban el daño vascular y convierten el proceso en un círculo vicioso que conduce a la destrucción del tejido por activación de las caspasas. La colonización bacteriana de las úlceras aumenta el daño tisular por la inflamación que se genera para controlar la infección.¹⁰

La mucositis tiene diferentes estadios (tabla 1), que van desde el eritema del paladar blando, los carrillos, labios y la lengua hasta las úlceras en los casos severos, en los que pueden ocurrir hemorragias e infecciones.¹¹

Tabla 1. Grados de mucositis según la clasificación de la OMS

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Eritema, dolor	Eritema y úlceras, puede ingerir alimentos sólidos	Úlceras, solo tolera los líquidos	No es posible la alimentación, requiere soporte parenteral

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD POR MTX

La primera medida para evitar la toxicidad por MTX es no administrarlo en los pacientes con compromiso de la función renal, hepática o ambas. La tabla 2 muestra la conducta sugerida para los pacientes con deterioro de la función de estos órganos.

Otra circunstancia en la que se debe evitar el uso del MTX es en los pacientes con derrame pleural o ascitis, pues el medicamento es retenido en estos espacios desde donde difunde lentamente, por lo que se prolonga su vida media.¹²

Como norma general, debe administrarse hiperhidratación desde algunas horas antes hasta 72 h después de terminada la infusión de MTX, y mantener el pH urinario por encima de 7, con alcalinización por medio de dosis de bicarbonato de 1 g/m² cada 6 h y un control estricto de balance hidromineral cada 12 h. Si en el balance hídrico los ingresos superan los egresos en más de 400 mL/m²/12h, se debe administrar furosemida 0,5 mg/kg por vía EV (dosis máxima 20 mg).

Tabla 2. Modificaciones de la dosis del MTX según la función renal y hepática

Aclaramiento de creatinina	Alaninoamino transferasa	Bilirrubina	Conducta a seguir
> 50 mL/min	< 4 veces del valor normal	< 3 mg/dL	No modificar dosis
10 - 50 mL/min	4 - 5 veces el valor normal	3-5 mg/dL	50 % de la dosis
< 10 mL/min	> 5 veces del valor normal	> 5 mg/dL	No administrar

Es absolutamente necesario monitorear los niveles plasmáticos de MTX cuando se emplean altas dosis de esta droga. Los rescates con ácido fólico (AF) se realizan de acuerdo con estos niveles, como muestra la tabla 3. El AF antagoniza la acción citotóxica del MTX en varios niveles: a) por inhibición competitiva con el MTX por la entrada dentro de la célula; b) por disminución de la poliglutamación del MTX por competición por la enzima folilpoliglutamato sintetasa; y c) por competencia directa por la dihidrofolato reductasa, y desplazamiento del MTX de su sitio de unión.¹³

Tabla 3. Niveles plasmáticos de metotrexato (MTX) y rescate con ácido fólico (AF)

Horas de infundido el MTX	Nivel plasmático MTX ($\mu\text{mol/L}$)	Dosis de AF (mg/m^2)
+ 24	$\leq 150,0$	-
+ 36	$\leq 3,0$	-
+ 42	$\leq 1,0$	15
+ 48	$\leq 0,4$	15
+ 54	$\leq 0,4$	15

Los niveles plasmáticos de MTX deben medirse a las horas +24, +42 y +48 de iniciada la infusión de esta droga. Si el nivel plasmático de la hora +24 excede los 150 $\mu\text{mol/L}$ o se sospecha clínicamente pobre eliminación del MTX (aumento de la creatinina, reducción de la diuresis, edema o hipertensión), se debe forzar la diuresis y mantener un balance estricto, así como continuar con la alcalinización. En este caso también debe realizarse una dosificación de MTX a la hora +36 y si el nivel de MTX excede los 3 $\mu\text{mol/L}$, es imperativo comenzar inmediatamente con el rescate con AF. Los rescates se realizan cada 6 horas hasta que el nivel de MTX se encuentra por debajo de 0,25 $\mu\text{mol/L}$. Si a la hora +42 o más tarde, el nivel de MTX es > 5 $\mu\text{mol/L}$, la dosis de AF debe calcularse con la siguiente fórmula:

$$\text{Ácido fólico (mg)} = \text{concentración plasmática de MTX en } \mu\text{mol/L} \times \text{peso (kg)}$$

Si la dosis de AF es > 20 mg/kg debe administrarse por vía EV en infusión de 1 h, ya que contiene calcio. Otras medidas en la intoxicación por MTX incluyen el uso de la plasmaféresis y la hemodiálisis.¹⁴

Se ha comprobado que el tratamiento con aminofilina es efectivo y seguro en el manejo de los trastornos neurológicos, con lo que se logra una recuperación rápida de los enfermos y casi siempre completa. Se administra por vía EV en dosis es 2,5-5 mg/kg en infusión de 45-60 min; o 0,5 mg/kg/h en infusión continua de 12 h. También puede administrarse teofilina por vía oral para obtener una concentración plasmática de 10-30 mmol/L.¹⁵

Ya que este evento es reversible con la aminofilina, las siguientes infusiones de MTX no deben suspenderse y no se presentarán complicaciones. La aminofilina actúa como un inhibidor competitivo de la adenosina.

Para la recuperación de este cuadro también se utiliza rescate con AF en dosis que pueden ser de 100 mg/m² cada 6 horas.^{15,16}

Otra droga utilizada en la intoxicación por MTX es la carboxipeptidasa G2 o glucarpidasa, enzima bacteriana recombinante que hidroliza el MTX a metabolitos inactivos: ácido glutámico, ácido 4-deoxi-4-amino-N10-metilpterico (DAMPA) y 7-OH-DAMPA. EL DAMPA es eliminado fácilmente, al parecer por una vía no renal. La dosis utilizada es de 3 060 U/kg en solución salina (dilución 1:10) en infusión de 5 min. El AF debe administrarse 48 h después de la administración del DAMPA. También se utiliza como antídoto la timidita, que rescata las células del efecto citotóxico del MTX, pero debe ser usada junto con otras terapias.^{17,18}

Si se produce una sobredosis de MTX por vía IT, la punción lumbar con drenaje de 15 mL de líquido cefalorraquídeo (LCR) elimina 20-30 % de MTX en 2 h. Se puede continuar con lavado ventrículo-lumbar durante varias horas, con suero fisiológico. Para sobredosis de más de 500 mg de MTX se pueden añadir por vía IT 2 000 U de carboxipeptidasa G2.^{19,20}

Otras drogas como las sales biliares, el carbón activado y la resincolestiramina, tienen por objeto secuestrar en el lumen gastrointestinal el MTX procedente del ciclo enterohepático y de ese modo incrementar su aclaramiento. La colestiramina puede utilizarse en dosis de 4 g cada 6 h desde el día +3 al +25.²¹

Entre las medidas empleadas para la prevención de la mucositis se recomienda mantener una adecuada higiene bucal; evitar los alimentos calientes o incluso mantener hielo en la cavidad oral durante la infusión del MTX para provocar vasoconstricción y limitar el flujo del citostático hacia esta zona.²²

Una vez instaurada, las medidas específicas son limitadas. Se han realizado ensayos con glutamina y amifostina que disminuyen el estrés oxidativo y reducen la producción de citocinas proinflamatorias; N-acetil cisteína que antagoniza la activación del factor nuclear *kappa* B; e inhibidores de la cicloxigenasa 2 por su efecto antiinflamatorio. Sin embargo, los resultados han sido poco alentadores.²²

En los últimos años, se han introducido los factores de crecimiento en su forma recombinante con resultados promisorios. De estos, el factor de crecimiento de queratinocitos ya se encuentra aprobado para el tratamiento de la mucositis. La dosis recomendada es de 60 µg/kg/d una vez al día y se administra durante 3 días consecutivos antes y después de la quimioterapia, para un total de 6 dosis por vía EV en bolo.²³

Otro aspecto a tener en cuenta es el polimorfismo de la enzima DFR, ya que al ser inhibida por el MTX, los pacientes con actividad endógena baja tienen mayor riesgo de padecer toxicidad mucosa y hematológica inducida por esta droga. Por estas razones es que se sugiere la importancia y los beneficios del genotipaje previo al inicio del tratamiento, con el fin de modificar las dosis del medicamento para optimizar su efecto terapéutico y disminuir su toxicidad.²⁴

Podemos resumir que las concentraciones plasmáticas de MTX sirven como valor predictivo de su toxicidad y probablemente también de su eficacia. Su monitoreo es una práctica clínica habitual

para identificar pacientes de riesgo y ajustar las dosis de AF, así como emplear otras medidas. Una acción a tiempo logra revertir los efectos indeseables del medicamento, pero lo más importante y recomendable es su prevención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jukes TH. The history of methotrexate. *Cutis*. 1978 Mar; 21(3):396-8.
2. Farber S. Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer. *Blood*. 1949 Feb; 4(2):160-7.
3. Zachariae H. Methotrexate side-effects. *Br J Dermatol*. 2006 Jun; 122(36):12733.
4. Bleyer WA. Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. II. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics. *Cancer Treat Rep*. 1977; 61:1419-25.
5. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom R, Rodman JH, Puig CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol*. 1994 Aug; 12(8):1667-72.
6. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998 Aug; 12(8):1176-81.
7. Walker RW, Allen JC, Rosen G, Caparros B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 1986 Dec; 4(12):1845-50.
8. Jaffe N, Takaue Y, Anzai T, Robertson R. Transient neurologic disturbances induced by high-dose methotrexate treatment. *Cancer*. 1985 Sep 15; 56(6):1356-60.
9. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993 Dec; 92(6):2675-82.
10. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:277-84.
11. Miller MB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan; 47:207-14.
12. Pauley JL, Panetta JC, Schmidt J, Kornegay N, Relling MV, Pui CH. Late-onset delayed excretion of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004 Aug; 54(2):146-52.
13. Borsi JD, Sagen E, Romslo I, Moe PJ. Rescue after intermediate and high-dose methotrexate: background, rationale and current practice. *Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 7(4):347-63.
14. Winick NJ, Bowman WP, Kamen BA. Unexpected acute neurologic toxicity in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Feb 19; 84(4):252-6.
15. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008 Mar; 9(3):257-68.

16. Boulanger H, Launay B, Vacher V, Hierniaux P, Fau JB, Deray G. Severe methotrexate intoxication in a hemodialysis patient treated for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 May; 16(5): 1087.
17. Buchen S, Ngampolo1 D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer.* 2005 Feb 14; 92(3): 480-7.
18. Estève MA, Devictor-Pierre B, Galy G, André N, Coze C, Lacarelle, et al. Severe acute toxicity associated with high-dose methotrexate (MTX) therapy: use of therapeutic drug monitoring and test-dose to guide carboxypeptidase G2 rescue and MTX continuation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Jan; 63(1): 39-42.
19. Gosselin S, Isbister GK. Treatment of accidental intrathecal methotrexate overdose. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Apr 20; 97(8): 609-10.
20. Patterson DM, Lee SM. Glucarpidase following high-dose methotrexate: update on development. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Jan; 10(1): 105-11.
21. Peris F. Estudio farmacocinético de la interacción metotrexato-colestiramina. Implicaciones terapéuticas. [Tesis doctoral] Valencia: Universidad de Valencia. Facultad de Farmacia; 1995.
22. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;2. Art. No.: CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub2.
23. Sonis ST. Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis. *Core Evid.* 2010 Jun 15; 4: 199-205.
24. Vizcaíno Y, Arencibia A, Londian MA, Abelardo CM, Rodeiro I. Farmacogenética aplicada al tratamiento de la leucemia linfocítica aguda *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en Internet] 2011 Ago; 27(3) [citado 2011 Ago 26]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol27_3_11/hih03311.htm

Recibido: 15 de junio del 2012.
Aprobado: 15 de julio del 2012.

Dr. *Juan Carlos Jaime-Fagundo*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>