

Falla orgánica secundaria a intoxicación por metotrexato, ¿la diálisis es una alternativa? Reporte de caso

Pablo A. Llerena-Rengel^{1, 2*}, Emérita E. Basantes-Borja¹ y Claudia S. Alvear-Matailo¹

¹Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Oncológico Solca Núcleo Quito; ²Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Enrique Garcés. Quito, Ecuador

Resumen

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico usado como quimioterápico en las neoplasias hematológicas. El 50% del MTX se liga a las proteínas plasmáticas y el 90% de su eliminación a las 24 horas es por vía renal. Sin embargo, entre los efectos adversos principales se encuentra la insuficiencia renal, lo que condiciona su acumulación y mayor toxicidad, a pesar de medidas clínicas habituales (leucovorina, hidratación, alcalinización). Por ello la hemodiálisis es una alternativa en el manejo de pacientes intoxicados.

Palabras clave: Intoxicación. Terapia de reemplazo renal. Lesión renal aguda. Cuidados críticos. Reporte de caso.

Organic failure secondary to methotrexate poisoning, is dialysis an alternative? Case report

Abstract

Methotrexate (MTX) is a folic acid antagonist used as chemotherapy in hematological malignancies. 50% of MTX is bound to plasma proteins and 90% of its elimination at 24 hours is via the renal route. However, among the main adverse effects is renal failure, which follows accumulation and greater toxicity, despite usual clinical measures (leucovorin, hydration, alkalization). For this reason, hemodialysis is an alternative in the management of intoxicated patients.

Keywords: Intoxication. Renal replacement therapy. Acute kidney injury. Critical care. Case report.

*Correspondencia:

Pablo A. Llerena-Rengel

E-mail: pablollerarenengel@gmail.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 29-05-2023

Fecha de aceptación: 21-07-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.23000045

Disponible en internet: 19-06-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(Supl):31-35

www.gamo-smeo.com

Introducción

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico usado inicialmente como quimioterápico en las neoplasias hematológicas y posteriormente por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio en el tratamiento de otras patologías como psoriasis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. Se utiliza en combinación con varios esquemas quimioterápicos para el tratamiento de neoplasias hematológicas y sólidas^{1,2}.

Como todos los fármacos tiene efectos adversos relacionados con la dosis, concentración sérica y factores de riesgo individuales. Entre los principales se encuentran la mielosupresión, que afecta a todas las líneas celulares, insuficiencia renal por daño en los túbulos renales, trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, lesiones mucosas, trastornos hepatobiliares dados por elevación de transaminasas, bilirrubinas y alteraciones neurológicas, especialmente cuando se administra por vía intratecal²⁻⁴.

El 50% del MTX se liga a las proteínas plasmáticas y la eliminación es trifásica, el 41% de la dosis se excreta inalterado en las primeras 6 horas, el 90% a las 24 horas por vía renal y el resto se excreta en la bilis, luego de recirculación enterohepática^{2,5,6}.

A continuación describimos un caso de toxicidad grave por MTX, con disfunción multiorgánica secundaria en un paciente con linfoma no Hodgkin, sin respuesta a medidas clínicas que incluyen ácido fólico, hidratación, alcalinización de la orina y que finalmente logra mejoría de los fallos orgánicos con terapia de sustitución renal.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 45 años, soltero y de profesión sacerdote, como único antecedente de gastropatía erosiva, antecedentes familiares de cáncer de estómago y próstata en el padre, diagnosticado de linfoma no Hodgkin tipo Burkitt difuso de células B grandes, centro germinal, estadio clínico IVB hace dos meses, citometría de flujo que reporta aumento de la relación CD4/CD8 24.8, relación $\text{slg kappa} +/\text{slg lambda} +$, inmunofenotipo aberrante (FSC/HIGH/SSC/HIGH/CD38+), genética: positivo para translocación t(8;14) (q24;q34).

Previo a hospitalización actual, recibió quimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) y prednisona, doxorubicina, vincristina, etopósido, ciclofosfamida (DA-EPOCH), observando resistencia al tratamiento con incremento en el

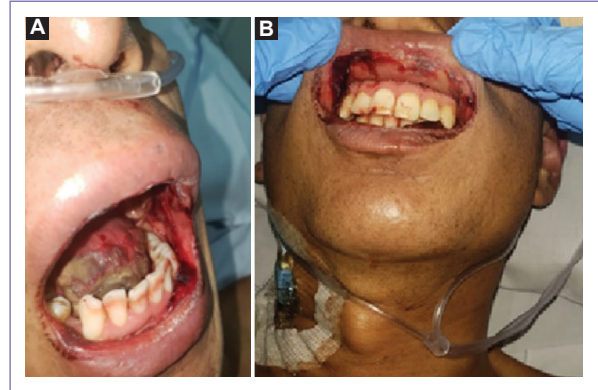


Figura 1. A y B: lesiones en lengua y mucosas producto de la toxicidad por metotrexato.

tamaño de las adenopatías mediastinales, infiltración adiposa mesentérica y del músculo psoas derecho.

En el último ingreso inicia tercera línea de quimioterapia con esquema R-CODOX-M (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y metotrexato)/R-IVAC (rituximab, ifosfamida, etopósido, citarabina); hospitalizado para inicio de fase A, recibe profilaxis con aciclovir y cotrimoxazol.

Durante tratamiento con MTX a dosis de 6.56 g/m² recibe infusión de bicarbonato para alcalinizar la orina y leucovorina, ya con signos de congestión orgánica (ascitis y derrame pleural), a las 48 h presenta pancitopenia con neutropenia profunda, inician factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos. Dentro de su principal sintomatología presenta dolor bucal, edema de labios con lesiones blanquecinas y sangrantes de cara interna de mejillas y paladar blando, asociado a odinofagia que impide tragar la saliva (Fig. 1 A y B). Se evidencia lesión hepática aguda con hiperbilirrubinemia conjugada e incremento en los valores de transaminasas en sangre, lesión renal aguda KDIGO III y respuesta inflamatoria. Inician tratamiento con piperacilina-tazobactam, fórmula magistral con nistatina, lidocaína, magaldrato y morfina como analgésico.

Al día 6 de evolución, desarrolla disnea e hipoxemia que no mejora a la oxigenoterapia con mascarilla simple, e ingresa a terapia intensiva (UCI) para soporte con cánula de alto flujo, y choque de características sépticas que requirió apoyo con norepinefrina.

En consideración de neutropenia febril con sospecha de neumonía nosocomial, infección del tracto urinario, mucositis y posible bacteriemia, se modifica tratamiento antibiótico a meropenem, vancomicina y caspofungina, se realiza toracocentesis evacuadora de líquido exudativo

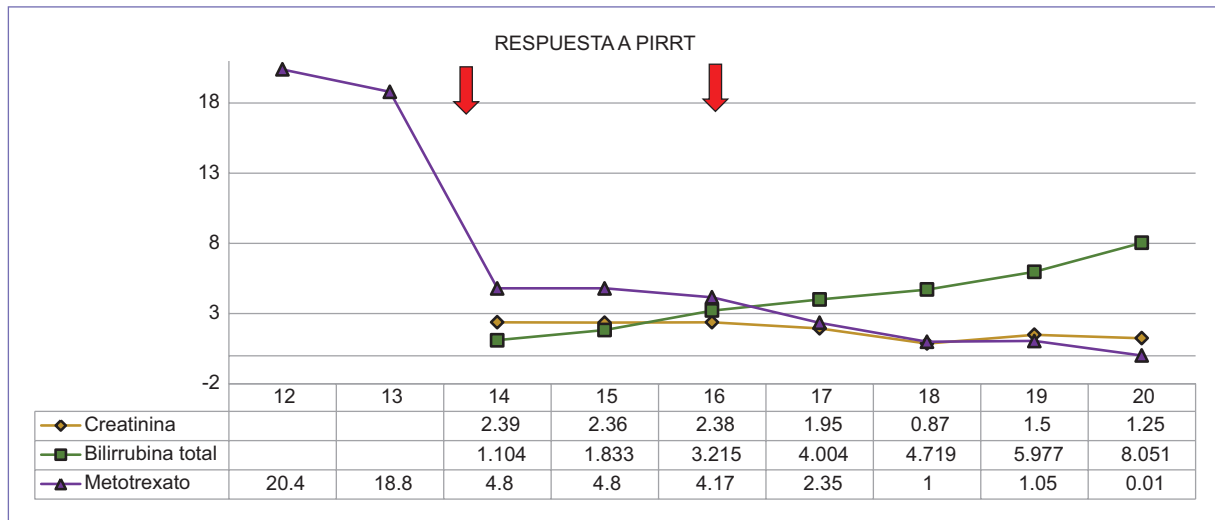


Figura 2. Respuesta a terapia inicial y de reemplazo renal intermitente prolongada (PIRRT). Flechas rojas verticales: inicio terapia de alcalinización (1.ª flecha) e inicio de PIRRT (2.ª flecha).

pleural. Para manejo de anemia y trombocitopenia, recibe transfusión de paquetes globulares y concentrados plaquetarios. Progresión de insuficiencia hepática, renal, lesiones bucales profundas de más de 10 milímetros, tipo llagas sangrantes, edema de toda la boca y esfacelación que impiden la deglución de la saliva, con niveles elevados de MTX pese a tratamiento alcalinizante, diurético y ácido fólico. Se decide inicio de terapia de reemplazo renal en modalidad intermitente.

El paciente supera la inestabilidad hemodinámica y permite el retiro de soporte de oxigenación hacia día 2 de ingreso a UCI; recibe tres sesiones de terapia de reemplazo renal intermitente prolongada (PIRRT), debido a que en nuestra institución no se dispone de hemodiálisis continua, normalizando los valores de función hepática, descenso de los niveles séricos de MTX e inicio de cicatrización de lesiones mucosas, disminución del dolor y mejoría de la deglución (Fig. 2 y Tabla 1). No se evidenciaron efectos adversos. Tras reanudación de alimentación oral y control de dolor, el paciente refiere sentirse aliviado, durante el tratamiento de diálisis refiere incomodidad por posición de catéter y horas de tratamiento (3 horas al día), no obstante, durante periodos entre tratamiento se moviliza en cama y a silla en cubículo de la unidad; y tras egreso en encuesta de satisfacción refiere un puntaje de 5/5 respecto a la atención recibida. Egres a hospitalización para continuar con su tratamiento tras cinco días de estancia en UCI.

Discusión

El MTX es un antagonista del ácido fólico que una vez absorbido se une el 50% a las proteínas plasmáticas y se difunde al interior de las células, alcanzando concentraciones máximas en el hígado, bazo y riñones que pueden mantenerse durante semanas y meses. En menor medida pasa al líquido cefalorraquídeo. La eliminación del plasma es trifásica, un 41% de la dosis se excreta inalterado en las primeras 6 horas, el 90% a las 24 horas por vía renal y el resto se excreta en la bilis, luego de la recirculación enterohepática^{2-4,6}.

La vida media luego de la administración de dosis altas es de aproximadamente 8 a 15 horas y puede prolongarse hasta cuatro veces en pacientes con derrame pleural o ascitis. La concentración sérica se ve incrementada en insuficiencia renal y debe ser usado con precaución en enfermos adultos mayores, con insuficiencia renal, hepática y enfermedad pulmonar^{2,7,8}.

El MTX se utiliza en un amplio rango de dosis (20 a 33,600 mg/m²) y se considera como dosis alta aquella superior a 500 mg/m², que se debe acompañar del uso de leucovorina y medidas de soporte (hiperhidratación). La dosis en el tratamiento del linfoma habitualmente se encuentra entre 1-8 g/m², con infusión entre 2 y 6 horas, con inicio de leucovorina hacia las 18 a 24 horas y monitorización de MTX desde las 24 horas terminada la infusión^{2,3,9}.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de MTX tiene un valor predictivo de toxicidad y de

Tabla 1. Historial de intervenciones, niveles de metotrexato, expresión clínica y cultivos

Intervenciones y evolución de intoxicación por metotrexato											
Intervenciones	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Metotrexato	2,076 mg IV STAT 9,550 mg IV en 23 h		20.4	18.80	4.8	4.8	4.17	2.35	1.00	1.05	0.01
Leucovorina			350 mg IV STAT 20 mg IV c/6 h	20 mg IV c/6 h	50 mg IV c/6 h	100 mg IV c/6 h	100 mg IV c/6 h	100 mg IV c/6 h			
Díálisis								Díálisis	Díálisis	Díálisis	
Disnea e hipoxemia						(+)	(+)				
Mucositis Úlceras					(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Cultivos					HM (–)	HR: BLEE	CU: <i>Escherichia coli</i> MS				
Antibiótico	PF aciclovir y TMP-SMX	PF ACV y TMP-SMX	PF ACV y TMP-SMX	PF ACV y TMP-SMX	PF ACV y TMP-SMX	HOSP: PIP TAZ	UCI: meropenem, vancomicina y caspofungina (9D)				

TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol; PIP-TAZ: piperacilina-tazobactam; ACV: aciclovir; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; MS: multisensible; HOSP: hospitalización; UCI: unidad de terapia intensiva; HM: hemocultivos; HR: hisopado rectal; CU: cultivo de úlcera; PF: profilaxis; STAT: en este momento.

su eficacia clínica, especialmente es importante para ajustar la dosis de ácido fólico y establecer medidas correctivas encaminadas a disminuir efectos adversos graves^{2,3,7,10,11}.

La principal vía de eliminación es renal, con un aclaramiento del 70 al 90% de la dosis. Al ser el MTX un ácido débil, esta mejora con la alcalinización de la orina, incrementando 10 veces al modificar el pH de 6 a 7. La secreción tubular tiene un mínimo papel cuando se alcanzan concentraciones elevadas en plasma⁹⁻¹¹.

Tras la administración de MTX a altas dosis y el inicio de leucovorina y medidas de soporte (hidratación y alcalinización) se espera que los niveles de MTX, que alcanzan 1,000µM/L tras una dosis de 8-12 g/m2, sean hacia las 48 horas menores a 0.1 µM/L⁹⁻¹¹.

A pesar de las medidas de apoyo adecuadas, la lesión renal aguda se reporta en las diferentes revisiones entre el 2 y el 12% de los pacientes. El 11% puede tener afectación del sistema nervioso central, manifestada por cefalea, confusión, somnolencia e incluso convulsiones sin evidencia radiológica de lesiones. La toxicidad hematológica puede presentarse en un 3% de los pacientes, con su efecto máximo entre el 4.º y 13.º día, llegando a la recuperación entre los días 14 y 21 días, con altas tasas de mortalidad de hasta el 80%^{9,12-14}. En nuestro caso evidenciamos efectos de toxicidad hematológica dados por anemia, leucocitopenia, neutropenia profunda y plaquetopenia, desde el segundo día y sin llegar a recuperar los valores basales.

Nuestro paciente presentó factores de riesgo para intoxicación, como la presencia de ascitis y derrame pleural que prolonga su eliminación hasta cuatro veces, recibe un MTX a dosis altas, observando niveles elevados en las primeras 12 y 24 horas (20.4 y 18.8 µg/ml) que se mantienen elevados hasta el día 4 (4.17 µg/ml), asociado a efectos adversos mayores: mucositis grado IV con llagas sangrantes, pancitopenia más neutropenia profunda, disfunción multiorgánica con fallo cardiovascular (choque séptico de foco pulmonar), respiratorio, hepático y renal, pese a medidas instauradas: leucovorina en dosis altas, diuréticos y alcalinización de la orina.

En este contexto en que se han agotado las medidas clínicas, y al no disponer de glucopidasa (una enzima que inactiva y reduce las concentraciones séricas de metotrexato más del 50% dentro de los 15 minutos posteriores a su administración), se decide realizar terapia de sustitución renal, considerando que es una molécula pequeña con un peso molecular de 454 dalton y el volumen de distribución es relativamente bajo, de 0.5 a 1.0 l/kg, a eliminarse con facilidad mediante

hemodiálisis. En algunos casos puede observarse que después de la terapia de sustitución renal los niveles séricos de MTX pueden volver a incrementarse por redistribución desde los espacios intersticiales, por lo que existe mayor beneficio con técnicas de hemodiafiltración o hemoperfusión^{15,16}. El objetivo de la terapia es el mismo al del tratamiento con leucovorina, concentraciones séricas menores a 0.1 µM/L^{2,3,9}.

Conclusiones

El MTX es un fármaco que se utiliza en combinación con varios esquemas quimioterápicos, habitualmente en dosis sobre los 500 mg/m². Necesita ser acompañado de tratamiento clínico (leucovorina, hidratación, alcalinización) para evitar su toxicidad, no obstante, presenta con cierta frecuencia lesión renal aguda que condiciona la acumulación de este fármaco en el organismo, al ser la orina la vía de eliminación del 90% de este, en muchos casos se logra la disminución de los niveles séricos de MTX a las 48 horas de tratamiento. De persistir la toxicidad se evidencian pancitopenia, lesiones mucosas y gastrointestinales, y acumulación en líquidos de tercer espacio, que condiciona un incremento de la mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Una clara alternativa es la terapia sustitutiva renal. En el presente caso la hemodiálisis permitió controlar de manera segura y temprana la toxicidad por MTX y la remisión de los fallos ocasionados por este.

Financiamiento

El presente reporte de caso clínico no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Chen M, Wang Z, Fang X, Yao Y, Ren Q, Chen Z, et al. Modified R-CO-DOX-M/IVAC chemotherapy regimens in Chinese patients with untreated sporadic Burkitt lymphoma. *Cancer Biol Med*. 2021;18(3):833-40.
2. 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.
3. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82.
4. Fernández-Megía MJ, Alós-Almiñana M, Terol-Castera MJ. Manejo de la intoxicación por metotrexato: a propósito de un caso. *Farm Hosp*. 2004;28(5):371-374.
5. Igualada-Quintanilla J, Romero-Candel G, Tejada-Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clin Med Fam*. 2016;9(3):159-166.
6. Ramos AMR. Seguimiento farmacoterapéutico de metotrexato a pacientes adultos oncológicos de la FLV bajo la aplicación de un modelo farmacocinético y farmacodinámico [pregrado en Química Farmacéutica]. [Santiago de Cali, Colombia]: Universidad ICESI; 2018. 81 p.
7. Arakawa Y, Arakawa A, Vural S, Mahajan R, Prinz JC. Renal clearance and intracellular half-life essentially determine methotrexate toxicity: A case series. *JAAD Case Reports*. 2019;5(1):98-100.
8. Xu L, Wang L, Xue B, Wang S. MTHFR variant is associated with high-dose methotrexate-induced toxicity in the Chinese osteosarcoma patients. *J Bone Oncol*. 2018;13:143-7.
9. 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.
10. May J, Carson KR, Butler S, Liu W, Bartlett NL, Wagner-Johnston ND. High incidence of methotrexate associated renal toxicity in patients with lymphoma: a retrospective analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1345-9.
11. García DS, Saturansky EI, Poncino D, Martínez-Artola Y, Rosenberg S, Abritta G, et al. Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency? *Ann Hepatol*. 2019;18(5):765-9.
12. Srinivasa BM, Padmini SN, Kumar P, Philip AA, Presannan AK, Thomas R, et al. A case report on methotrexate overdose induced pancytopenia and mucocutaneous ulcerations. *IJOPP*. 2020;13(4):359-61.
13. Singh RK, Saigal S. Acute methotrexate toxicity presenting as multiorgan failure and acute pneumonitis: A rare case report. *Indian J Crit Care Med*. 2012;16(4):225-7.
14. Expósito Pérez L, Bethencourt Baute JJ, Bustabad Reyes S. Aplasia medular grave secundaria a intoxicación por metotrexato en un paciente con artritis reumatoide de inicio senil. *Reumatol Clin*. 2014;10(5):344-5.
15. Vilay AM, Mueller BA, Haines H, Alten JA, Askenazi DJ. Treatment of methotrexate intoxication with various modalities of continuous extracorporeal therapy and glucarpidase. *Pharmacotherapy*. 2010;30(1):111.
16. Connors NJ, Sise ME, Nelson LS, Hoffman RS, Smith SW. Methotrexate toxicity treated with continuous venovenous hemofiltration, leucovorin and glucarpidase. *Clin Kidney J*. 2014;7(6):590-2.