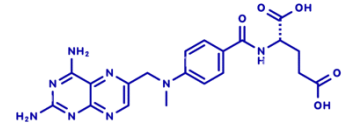


BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 8

METOTREXATE

ácido 4-amino-10-metil fólico



AUTORES: ELENA MANCILLA MONTERO, TERESA LÓPEZ-VIÑAU LÓPEZ

REVISOR: MARÍA DOLORES AUMENTE RUBIO

GRUPO FARMACOLÓGICO: Antineoplásico, antimetabolito (análogo del ácido fólico).

MECANISMO DE ACCIÓN: el metotrexato (MTX) actúa inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolato-reductasa. Los dihidrofolatos deben ser reducidos a tetrahidrofolatos por esta enzima para poder ser utilizados como cofactores en la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. Por tanto, el MTX interfiere en los procesos de síntesis, reparación y replicación celular del ADN⁽¹⁾.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS / POSOLOGÍA:

MTX a dosis altas (>500 mg/m²)

- Leucemia Linfoblástica aguda: 1-5 g/m² en 24 h.
- Linfoma no Hodgkin: 1-8 g/m² en 24 o 4 h.
- Osteosarcoma: 8-12 g/m² en 4 h.

PRESENTACIONES DISPONIBLES:

- Administración en perfusión intravenosa (**IV**): 100 mg/ml, 50 mg/ml, 25 mg/ml y 2 mg/ml.
- Administración subcutánea (**SC**) en jeringa precargada o pluma: 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27,5 mg y 30 mg.
- Administración oral (**VO**) en comprimidos: 2,5 mg / 10 mg.

REACCIONES ADVERSAS:

La frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas dependen de la dosis administrada y la duración de la exposición. Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son:

- Trastornos **gastrointestinales**: pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y úlceras de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las primeras 24- 48 horas después de la administración), estomatitis, dispepsia.
- Trastornos **hematológicos**: leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia.
- Trastornos **hepatobiliares**: aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina).
- Daño renal.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS:

ABSORCIÓN:

Saturable dependiendo de la dosis:

- Biodisponibilidad (F) = 70-90% a dosis <10mg/m².
- Biodisponibilidad (F) <30% a dosis >100 mg/m², se requiere la vía parenteral.

DISTRIBUCIÓN:

- Vd: 0,4-0,8 L/kg.
- Distribución intracelular, entrada en la célula por un transportador específico de folatos (RFC), aunque a dosis altas entra también por difusión pasiva.
- UPP= 50 %, principalmente a la albúmina.

METABOLISMO:

- 10% de la dosis se hidroxila en hígado por la enzima aldehído oxidasa (AO) a 7-hidroxi-MTX (principal metabolito) que se considera inactivo y se elimina por el riñón.

- 8-20% de la dosis se elimina por secreción biliar entrando en el ciclo enterohepático.
- <5% de la dosis se metaboliza por la flora intestinal a ácido 4-deoxi-4-amino-N10-metilpteroico (DAMPA), que se elimina en heces.

ELIMINACIÓN:

- 70-90 % renal (50-80% por filtración glomerular, pero también hay secreción y reabsorción tubular saturable a determinadas concentraciones).
- Desaparición del plasma bi-exponencial: semivida alfa=1,5-3,5 h; semivida beta=8-15 h.

MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:

- Aquerreta I y cols, 2002 (desarrollado en pacientes con osteosarcoma) ⁽²⁾.



INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:

Figura 1. Intervalo terapéutico de MTX en osteosarcoma. Concentraciones plasmáticas de MTX con mayor probabilidad de eficacia y de toxicidad.

Parámetro PK/PD óptimo	Rango de referencia ^(3,4)
AUC	AUC > 4.000 mmol/Lhr
Cmax	Cmax = 1.000-1.500 µM
Pauta de MTX	[MTX] que indica lenta eliminación ⁽⁵⁾ (horas desde el inicio de la infusión)
8-12 g/m ² en 4 horas	4 h > 1.500 µM 24 h > 10 µM* 28h > 5 µM 48h > 1 µM 72 h > 0,1 µM

AUC=área bajo la curva; Cmax=concentración máxima

*Criterio de toxicidad que implica incrementar el rescate estándar.

MOTIVOS DE MONITORIZACIÓN PK



- **Elevada variabilidad inter/intraindividual** en la eliminación de MTX.
- **Identificar precozmente** la eliminación retrasada de MTX para poder aumentar el rescate a tiempo.
- **Identificar el momento de suspender el rescate** para no administrar más dosis de las necesarias.
- **Disponibilidad de la técnica analítica.**

CASO CLÍNICO: RESOLUCIÓN DE UNA INTOXICACIÓN GRAVE POR MTX ÚNICAMENTE CON FOLINATO CÁLCICO

A continuación, se describe el caso de un paciente de 19 años diagnosticado de osteosarcoma que sufrió una intoxicación severa por MTX. Este caso se resolvió únicamente con la administración de folinato cálcico (LV) y tratamiento de soporte. No se administró glucarpidasa, a pesar de cumplir el criterio de uso indicado en el documento de consenso publicado en 2018⁽⁶⁾ y en la ficha técnica.

OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma es un tumor óseo maligno que se diagnostica con más frecuencia entre los 10 y los 30 años de edad, principalmente en adolescentes (15-19 años). El tratamiento actual del osteosarcoma comprende quimioterapia y cirugía. La introducción de la quimioterapia ha mejorado drásticamente la tasa de curación del osteosarcoma, hasta llegar aproximadamente a dos tercios de los niños tratados. El régimen estándar incluye tratamiento preoperatorio (neoadyuvante) y postoperatorio (adyuvante), con una combinación de MTX, doxorubicina (DXR) y cisplatino (CDDP), donde el MTX intravenoso a dosis altas (HDMTX) se considera esencial ⁽⁷⁾. La dosis de MTX para pacientes con osteosarcoma es de 8-12 g/m². El MTX tiene diversos efectos secundarios, como lesión renal, mielosupresión, mucositis, neurotoxicidad y hepatotoxicidad, que pueden provocar la interrupción del tratamiento oncológico y como consecuencia incrementar el riesgo de ineficacia. En el osteosarcoma, la toxicidad hepática se produce con más frecuencia que en otros tipos de tumores, mostrándose como una elevación de las

concentraciones séricas de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)⁽⁸⁾. No obstante, la elevación de las transaminasas hepáticas es transitoria y rara vez causa enfermedad hepática crónica, siendo el daño hepático por MTX en osteosarcoma poco frecuente. Sin embargo, esta toxicidad puede inducir al oncólogo a modificaciones del tratamiento, como la reducción o la interrupción de la dosis de MTX y/o retrasos en la quimioterapia programada, lo que supone un obstáculo importante para el éxito del tratamiento⁽⁹⁾.

A diferencia de la hepatotoxicidad, la nefrotoxicidad inducida por MTX se considera una emergencia médica. Su consecuencia inmediata es un retraso en la excreción renal del MTX, que incrementa considerablemente la exposición total a este fármaco y sobre todo, su tiempo de permanencia en el organismo, con graves consecuencias para el paciente porque en algunos casos puede llegar a ser mortal. Por ello, es imprescindible realizar una rigurosa monitorización terapéutica de las concentraciones séricas del fármaco (TDM) hasta su completa eliminación, estrategia necesaria para ir adecuando las dosis de LV a la evolución de las concentraciones observadas.

En el régimen de HDMTX para osteosarcoma se emplean dosis muy elevadas, de 8-12 g/m², lo que incrementa el riesgo de intoxicación y la probabilidad de insuficiencia renal aguda (IRA), convirtiendo la TDM del fármaco en un requisito necesario para la seguridad de este tratamiento.

EL PACIENTE



- Varón de 19 años sin alergias ni patologías previas conocidas.
- Peso: 76 kg Talla: 184 cm Superficie corporal=1,97 m²
- Diagnóstico: Sarcoma osteogénico tibial izquierdo.
- T2NoMx (dudosas pulmonares).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 19 años de edad remitido a nuestro centro por dolor en rodilla derecha de 6 meses de evolución, sin antecedentes traumáticos previos. En la biopsia se observó una proliferación neoplásica de intensa atipia nuclear e inmunofenotipo sugestivo de sarcoma convencional. El TAC de tórax/pelvis reflejó micronódulos pulmonares de aspecto inespecífico y lesiones hepáticas hipodensas milimétricas que podían corresponderse con quistes, aunque no fueron completamente caracterizables en dicho estudio. Finalmente, el paciente fue diagnosticado de osteosarcoma en la región proximal de la tibia derecha,

estadio T2NoMx (dudosas pulmonares), y se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia (QT) neoadyuvante según el esquema MAP (Figura 2) y posterior cirugía.

El paciente ingresó de forma programada para la administración de MTX. Previamente había recibido el primer ciclo de QT con CDDP y DXR con buena tolerancia, presentado un síndrome emético grado 2 como única sintomatología. Tras la administración del primer ciclo de HDMTX, siguiendo la estrategia de TDM implantada en el centro, se estimó que la concentración de MTX a las 24 horas post-inicio de la infusión (nivel crítico) estaría más de 5 veces por encima del valor de referencia, considerándose como un caso de intoxicación grave por MTX.

Figura 2. Esquema MAP de tratamiento⁽¹⁰⁾

Fármaco	Dosis	Semanas de tratamiento
Cisplatino (CDDP)	120 mg/m ² (60 mg/m ² /día x 2 días) IV Alternativa: 100 mg/m ² x 1 día IV	Precirugía: 1 y 6
		Cirugía semana 11
		Postcirugía: 12 y 17
Doxorrubicina (DXR)	75 mg/m ² IV Esquema Original: 37,5 mg/m ² /día x 2 días en infusión IV continua Alternativa: 25 mg/m ² /día x 3 días en bolo IV.	Precirugía: 1 y 6
		Cirugía semana 11
		Postcirugía: 12, 17, 22 y 26
Metotrexate (HDMTX)	12 g/m ² (dosis máxima 20 g) IV en 4 horas x 1 día	Precirugía: 4, 5, 9 y 10
		Cirugía semana 11
		Postcirugía: 15, 16, 20, 21, 24, 25, 28 y 29

MÉTODO SOAP: monitorización farmacocinética de MTX y optimización de la terapia de rescate con folinato cálcico.

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Paciente con intoxicación grave por MTX. Se alcanzaron concentraciones plasmáticas 5 veces por encima del valor normal.	Optimización del rescate con LV mediante una rigurosa monitorización farmacocinética de las concentraciones plasmáticas de MTX.

Subjetivo

Al ingreso, el paciente refirió mejor control del dolor desde el inicio de la QT y disminución aparente del tamaño de la masa tumoral. Tampoco presentó náuseas ni vómitos, ni otra clínica de interés. Al día siguiente de la administración de HDMTX, el paciente comenzó con náuseas y vómitos persistentes (émesis grado 2), que redujeron su ingesta oral y no mejoraron hasta el día +3. No presentó dolor ni fiebre.

Objetivo

Paciente con estado general aceptable, bien hidratado y perfundido, eupneico en reposo y sin edemas. Se observó una masa de unos 4x5 cm en la región interna de la tibia derecha, menos indurada que los días previos, no dolorosa a la palpación.

La analítica al ingreso era normal:

- Hemograma (día 0): Hemoglobina=13,1 g/dl, Leucocitos=7,01 x 10³/μL; Neutrófilos= 4,01 10 x 10³/μL y plaquetas=762 x 10³/μL.
- Bioquímica (día 0): AST= 22 U/L, ALT=39 U/L, creatinina sérica=0,82 mg/dl

Al día siguiente de la administración de HDMTX, la Unidad de Farmacocinética alertó de que la concentración de MTX en plasma permanecía muy elevada con riesgo de toxicidad (en 136,96 μM a las 19 horas desde el inicio de la infusión). Tras analizar la creatinina sérica, se observó que se había incrementado a 1,1 mg/dl (día +1).

Análisis

Siguiendo el esquema terapéutico MAP⁽¹⁰⁾, el paciente iba a recibir su primer ciclo de MTX (semana 4), por lo que no se disponía de información previa sobre la eliminación de este fármaco en otros ciclos que podría haber proporcionado una orientación sobre su posible aclaramiento, aunque la variabilidad intraindividual del MTX es muy elevada. Al ingreso, el paciente estaba asintomático y la función renal era normal. Inició la hiperhidratación 12 horas antes de infundir el MTX con 4.000 ml/día de suero glucosalino más bicarbonato y furosemida con estricto control del pH urinario. Se administraron 20 g de MTX (10,15

g/m²) que se infundieron en 4,5 horas y se extrajeron muestras en las horas programadas según la estrategia de TDM del centro. Durante las primeras 24 horas del inicio de la infusión, el paciente requirió la administración de varias cargas de bicarbonato debido al descenso del pH urinario (por debajo de 7 en 2 ocasiones, en 6 a las 5 horas y en 6,5 a las 18 horas), lo que conllevaba un riesgo elevado de causar nefrotoxicidad, por precipitación del MTX y su metabolito 7-OH-MTX.

Plan

Siguiendo la estrategia de TDM de MTX implantada en el centro, se obtuvieron muestras a las 4,5 (fin de la infusión), 8 y 19 horas desde el inicio de la infusión y con un algoritmo bayesiano (modelo farmacocinético poblacional de Aquerreta I y cols, 2002 ⁽²⁾), implantado en el programa farmacocinético ABBOTTbase PKSystems (PKS), se realizó la predicción de la concentración de MTX a las 24 horas, momento en el cual se debía iniciar el rescate. Se estimó un valor por encima de 50 µM (riesgo de toxicidad: C_{24h}>10 µM), más de 5 veces el valor de referencia, por lo que se recomendó iniciar el rescate con 500 mg/m²/3h de LV, un incremento muy considerable respecto al rescate estándar de 15 mg/m²/6h.

Esta estrategia de monitorización nos permitió identificar precozmente que el paciente presentaba un retraso en la eliminación de MTX, lo que facilitó que se pudiera instaurar el rescate adecuado a tiempo. Además, también nos permitió reajustar las medidas de soporte para facilitar la eliminación de MTX. En el informe de farmacocinética, además de la dosis de LV, también se recomendó incrementar la hidratación a 6 L/día (3,05 L/m²/día) para forzar la diuresis e iniciar tratamiento con colestiramina 3 g/6h para interrumpir el ciclo enterohepático del MTX y aumentar su aclaramiento total.

A las 24 horas del inicio de la administración, simultáneamente a la administración de la 1^o dosis de LV, se extrajo la siguiente muestra que confirmó que esta concentración estaba muy por encima del valor normal, en **61,60** µM (valor tóxico>10 µM) y que el rescate instaurado era correcto. Con este nuevo nivel y la información previa se realizó una nueva estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales para valorar el descenso de la concentración de MTX hasta el día siguiente y adaptar las sucesivas dosis de rescate. Se administró una dosis más de LV de 500 mg/m² a las 3 horas (27 horas) y a partir de las 30 horas se amplió el intervalo a cada 6 horas (30, 36 y 42 horas).

Con las medidas de soporte implantadas, al día siguiente, a las 42 horas desde el inicio de la infusión de MTX, la concentración plasmática de MTX había descendido hasta 4,82 µM (valor tóxico: >1 µM) y, tras una nueva estimación de su semivida de eliminación, el rescate se redujo a 75 mg/m²/6h, 2 dosis (48 y 54 horas) y luego 50 mg/m²/6h, 2 dosis más (60 y 66 horas). A las 66,5 horas la concentración descendió por

debajo de $1 \mu\text{M}$, en $0,98 \mu\text{M}$, por lo que pudo continuar con el rescate estándar ($15 \text{ mg/m}^2/6\text{h}$), pauta que se mantuvo hasta las 138 horas (día +6), cuando se confirmó que la concentración de MTX era $<0,2 \mu\text{M}$, en $0,14 \mu\text{M}$. Entonces, finalizó la hiperhidratación y alcalinización de la orina y se planteó al clínico la posibilidad de dar el alta al paciente y continuar con dosis bajas de LV por vía oral de forma ambulatoria. Se recomendó continuar con $7,5 \text{ mg/m}^2/12\text{h}$ hasta las 174 horas (2 dosis más y suspender), porque se estimó que 12 horas después de la última dosis de LV (186 horas), la concentración de MTX habría descendido $<0,05 \mu\text{M}$ (Figura 3).

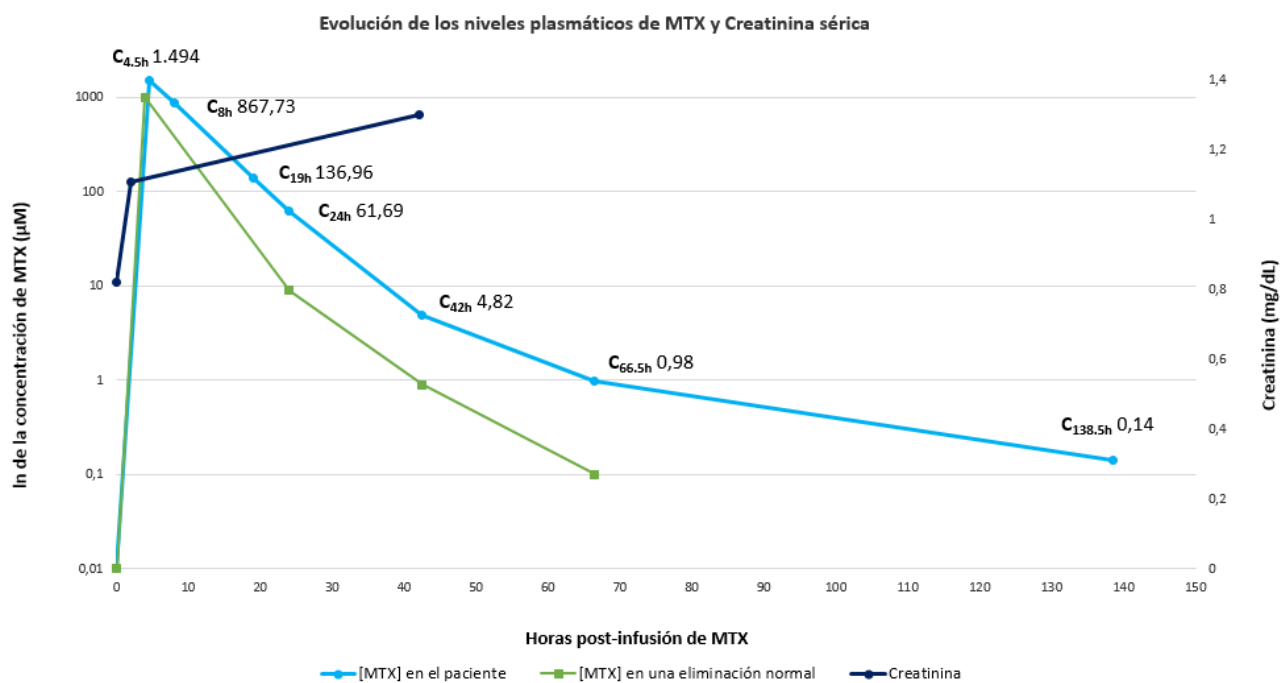


Figura 3. Evolución de la concentración plasmática de MTX (μM) en un paciente con osteosarcoma que recibió 10 g/m^2 (20 g) en 4,5 horas y variación de su creatinina sérica.

Seguimiento

Aunque el paciente presentó concentraciones plasmáticas de MTX muy elevadas, la evolución fue favorable y pudo recibir el alta el día +6. Durante el ingreso, el paciente persistió con émesis grado 2, las enzimas hepáticas se elevaron ligeramente (grado 1-2) antes del alta y los niveles de calcio se mantuvieron constantes (Figura 4). No presentó mucositis, neutropenia ni plaquetopenia, la creatinina sérica se elevó de $0,83 \text{ mg/dl}$ (valor basal) a $1,30 \text{ mg/dl}$ el día +3, y se normalizó posteriormente. Las

enzimas hepáticas se elevaron hasta un grado 2-3 el día +16 (AST=186 U/L y ALT=359 U/L) según la valoración CTCAE versión 5.0, y no se normalizaron completamente hasta el día +43.

En la revisión posterior en la consulta de Oncología médica, debido a la hepatotoxicidad grado 2-3 presentada en este primer ciclo de MTX (semana 4), se decidió omitir el MTX de la semana 5 y continuar con el ciclo de CDDP+DXR de la semana 6, que por este motivo se retrasó hasta la semana 8.

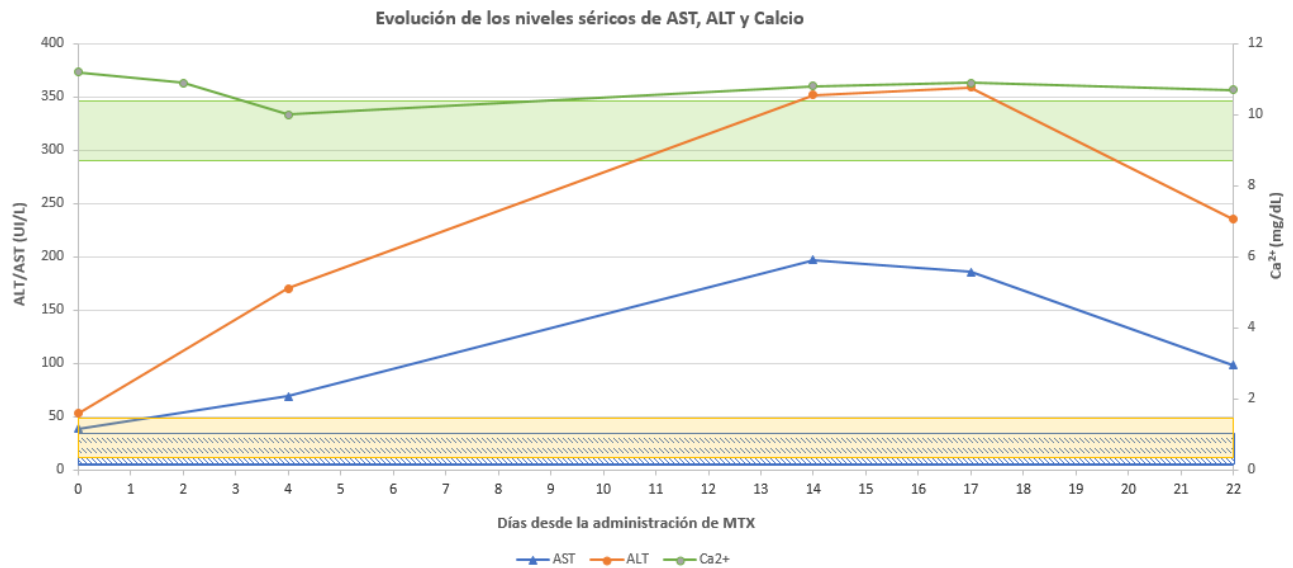


Figura 4. Evolución de los niveles séricos de AST, ALT y Calcio durante la administración de MTX

DISCUSIÓN

La evolución de la concentración plasmática de MTX se considera el mejor valor predictivo de su toxicidad, por lo que su TDM es una práctica habitual y necesaria para identificar precozmente los pacientes que presentan un retraso en la eliminación del MTX y que requerirán un incremento del rescate.

La estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales en este paciente mediante la aplicación del método bayesiano permitió estimar la concentración de MTX en el plasma en el momento de iniciar el rescate, a las 24 horas desde el inicio de la infusión, de modo que el paciente pudo recibir el rescate que le correspondía a ese nivel (rescate adecuado) a tiempo, sin esperar al resultado analítico de esa muestra, lo que habría supuesto un retraso de 4 a 6 horas en incrementar la dosis de LV. Cuando se produce una intoxicación severa con MTX, la rapidez en el establecimiento del rescate adecuado resulta decisiva para

evitar una toxicidad que en algunos casos podría ser letal. Un valor de concentración $>10 \mu\text{M}$ a las 24 horas del inicio de su administración se ha relacionado con mayor riesgo de toxicidad si el paciente recibe solo el rescate estándar⁽⁵⁾. La dosis de LV se ajusta en función de la concentración de MTX a esa hora y la predicción de ese nivel de forma precisa es fundamental para administrar al paciente la dosis de LV correcta. Mientras que una dosis insuficiente de LV podría no evitar la toxicidad, una dosis excesiva podría reducir la eficacia del MTX, por lo que también es importante no sobre rescatar ⁽¹¹⁾.

Otro punto crítico de la monitorización es la estimación del momento en que se debe suspender el rescate, especialmente cuando se advierte un retraso en la eliminación del MTX. Es importante valorar antes de finalizar el rescate cuándo la concentración descenderá por debajo de $0,05 \mu\text{M}$ (límite citotóxico), pero también hay que tener en cuenta que el rescate no se debe prolongar innecesariamente, porque podría inducir la aparición de mecanismos de resistencias a MTX en la célula tumoral que afecten a la eficacia del fármaco en el ciclo siguiente ⁽¹¹⁾. En este sentido, la aplicación de la metodología bayesiana nos aporta la ventaja de mejorar considerablemente la capacidad de predicción de las concentraciones posteriores, permitiendo adaptar las sucesivas dosis de LV conforme la concentración va descendiendo. Es interesante que la determinación analítica de la concentración plasmática de MTX y la interpretación de este resultado la realice el mismo servicio (en nuestro caso la realizó la Unidad de Farmacocinética adscrita al Servicio de Farmacia), lo que permite incorporar a la estimación bayesiana la información de la variabilidad analítica real y también proporciona mayor flexibilidad y agilidad al proceso. Por otra parte, mediante la TDM se puede valorar la posibilidad de continuar el rescate de forma ambulatoria estableciendo el número de dosis de LV óptimo, de modo que el ingreso del paciente no se prolongue de forma innecesaria.

Lo más llamativo de este caso es que el paciente sufrió una intoxicación muy severa por MTX que hubiera requerido el uso de glucarpidasa. El paciente cumplía los criterios de uso indicados en el documento de consenso publicado en 2018 debido a que tras una infusión de 4,5 horas, la concentración plasmática de MTX a las 24 horas aún no había descendido por debajo de $50 \mu\text{M}$ ⁽⁶⁾. Sin embargo, nuestro centro contaba con la experiencia de otros casos en los que concentraciones de $\text{MTX} < 50 \mu\text{M}$ a las 42 horas pudieron rescatarse únicamente con LV. Como no era posible disponer de glucarpidasa en un plazo de tiempo razonable, se optó por mantener el rescate con LV a dosis elevadas acordes a la concentración de MTX en sangre, de modo que este caso nos proporcionó una información muy valiosa para el manejo de este tipo de intoxicación.

La glucarpidasa solo está indicada en los casos más graves de intoxicación por MTX, sobre todo cuando se produce una IRA. Esta enzima hidroliza la molécula de MTX y consigue reducir en 15 min la concentración de MTX en sangre en un 97% ó más⁽⁶⁾, pero no está exenta de inconvenientes. Además de su precio elevado (el coste del tratamiento para este paciente hubiera sido de 91180 euros), su principal

desventaja es que sólo elimina el MTX del plasma, de modo que el MTX del interior de la célula, especialmente el que está acoplado a moléculas de poliglutamato (MTX-PGs), que es el más activo, permanece igual⁽¹¹⁾. Por este motivo, el LV sigue siendo necesario y la TDM del MTX imprescindible para adaptar este rescate. Un problema añadido es que durante las 48 horas siguientes a la administración de glucarpidasa, la concentración de MTX solo se puede medir de manera fiable con métodos cromatográficos (HPLC) porque los inmunoensayos sobreestiman la concentración real de MTX debido a la interferencia analítica con el DAMPA (metabolito resultante de la hidrólisis del MTX por la glucarpidasa). La ficha técnica de glucarpidasa indica que durante estas primeras 48 horas, en las que se desconoce la concentración real de MTX, se mantenga la pauta de LV previa a la glucarpidasa⁽⁶⁾. Esto supone que si a este paciente se le hubiera administrado la glucarpidasa, hubiera recibido durante este tiempo un rescate excesivo, ya que la concentración real de MTX suele descender muy rápidamente durante las primeras 24-48 horas, como se observa en este caso. En 24 horas, la concentración descendió de 61,60 μM a 4,82 μM , y en las siguientes 24 horas, a 0,98 μM . Si se hubiera administrado la glucarpidasa a tiempo (idealmente a las 24 horas), el paciente habría continuado con una pauta de 500 mg/m²/3h de LV, lo que implicaría una dosis total de LV de 32 g en 48 horas. Este paciente, guiado por la TDM, recibió en ese periodo únicamente 5,5 g de LV, lo que nos debería hacer reflexionar sobre el óptimo uso de LV cuando se administra glucarpidasa.

Lo interesante de este caso consiste en valorar si únicamente con LV, sin glucarpidasa, se pudo evitar la toxicidad. El paciente evolucionó favorablemente y no presentó ningún signo de toxicidad, excepto una ligera elevación de la creatinina sérica el día +3 y una elevación de las enzimas hepáticas de grado 2-3 el día +16 según la valoración de toxicidad de la CTCAE version 5.0. No presentó mucositis, neutropenia ni plaquetopenia. En este sentido, es importante señalar que la toxicidad hepática por MTX es un hecho frecuente en osteosarcoma. En un estudio reciente realizado en 36 pacientes con osteosarcoma, las transaminasas se elevaron, con un grado 3 o mayor, en 51 (58,0%) de los 88 ciclos de HDMTX. El sexo femenino, la dosis de MTX (>10,2 g/m²) y la concentración sérica de calcio (>9,3 mg/dl) se identificaron como factores de riesgo de hepatotoxicidad inducida por HDMTX⁽¹²⁾. Se ha descrito que los pacientes con osteosarcoma tienen concentraciones séricas de calcio superiores a la de los pacientes con otros tumores, aunque el calcio se encuentre dentro del intervalo normal. En este paciente la dosis de MTX fue de 10,15 g/m² y el calcio se mantuvo por encima de 10 mg/dl antes y después de la infusión de MTX, factores que pudieron contribuir a aparición de hepatotoxicidad. La elevada cantidad de LV usada como rescate no modificó la concentración de calcio en sangre (Figura 4). A diferencia de la toxicidad hematológica y gastrointestinal, relacionada con la exposición elevada al MTX en las primeras 42-48 horas, la hepatotoxicidad no parece relacionada con esta exposición y se manifiesta en muchas ocasiones en pacientes que mantienen la concentración de MTX en el rango de normalidad, por lo que se podría deducir que la toxicidad experimentada por este paciente no se habría podido evitar con el uso de glucarpidasa.

En una revisión sobre el manejo y la prevención de la toxicidad por MTX⁽¹¹⁾, se señala que una proporción elevada de pacientes tras recibir HDMTX experimentan elevación de los niveles séricos de ALT y AST, aunque estos valores no tienen relevancia clínica y no suelen requerir ningún ajuste de la dosis de MTX en los ciclos posteriores, la mayoría son casos transitorios y reversibles que no conducen a una enfermedad hepática crónica. No obstante, siempre es aconsejable medir los valores de AST, ALT y bilirrubina antes de cada ciclo de HDMTX para asegurarse de que no hay indicios de inflamación o disfunción hepática que pudieran empeorar con el MTX.

En este paciente la elevación de las transaminasas indujo al oncólogo a omitir el ciclo siguiente de MTX (semana 5) y a retrasar el siguiente ciclo con CDDP y DXR, lo que podría considerarse según lo comentado anteriormente una sobrevaloración del riesgo con infraestimación del beneficio de este tratamiento.

Este caso plantea la necesidad de una revisión de las guías de manejo de la intoxicación severa por MTX, de la evidencia disponible y del tratamiento recomendado en cada caso. Por problemas éticos no es posible realizar ensayos clínicos que demuestren la efectividad de la glucarpidasa frente al tratamiento estándar de referencia, el LV, por lo que es muy importante difundir los casos individuales de intoxicación severa que puedan aportar más información sobre su manejo óptimo.

CONCLUSIONES

- Una concentración de MTX > 50 µM a las 24 horas tras el inicio de una infusión de MTX de 4 horas se podría rescatar solo con LV, sin necesidad de usar glucarpidasa, si el rescate se incrementa a tiempo.
- La monitorización de las concentraciones plasmáticas de MTX es una estrategia imprescindible para el uso seguro de este fármaco, porque permite actuar a tiempo en caso de intoxicación.
- La farmacocinética poblacional es una herramienta de gran utilidad para predecir la evolución de la concentración de MTX a lo largo del tiempo y adaptar la dosis de rescate con LV.



REFERENCIAS

1. Ficha técnica de metotrexato. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85482/FT_85482.html
2. Aquerreta I, Aldaz A, Martinez V, et al. Predicción del retraso en la eliminación de metotrexato mediante métodos bayesianos. Farm Hosp 2002;26:90-95.
3. Aquerreta I, Aldaz A, Giráldez J, Sierrasesúмага L. Methotrexate pharmacokinetics and survival in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Jan;42(1):52-8.
4. Graf N, Winkler K, Betlemovic M, Fuchs N, Bode U. Methotrexate pharmacokinetics and prognosis in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994 Jul;12(7):1443-51.
5. Evans WE, Pratt CB, Taylor RH, Barker LF, Crom WR. Pharmacokinetic monitoring of high-dose methotrexate. Early recognition of high-risk patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1979;3(3):161-6.
6. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, Widemann BC, Askenazi D, Bergeron S, Shirali A, Schwartz S, Vinks AA, Heldrup J. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018 Jan;23(1):52-61.
7. Jafari F, Javdansirat S, Sanaie S, Naseri A, Shamekh A, Rostamzadeh D, Dolati S. Osteosarcoma: A comprehensive review of management and treatment strategies. *Ann Diagn Pathol*. 2020 Dec;49:151654.
8. Holmboe L, Andersen AM, Mørkrid L, Slørdal L, Hall KS. High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;73(1):106-14.
9. Hegyi M, Gulácsi A, Cságoly E, Csordás K, Eipel OT, Erdélyi DJ, Müller J, Nemes K, Lautner-Csorba O, Kovács GT. Clinical relations of methotrexate pharmacokinetics in the treatment for pediatric osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Oct;138(10):1697-702.
10. Redondo A, Braña A, Bagué S, Pousa AL, García X, Muro D, et al. OSTEOSARCOMA DEL ADULTO. Guía de buena práctica clínica. *Clinical and Translational Oncology - Guides and Consensus in Oncology*. ISSN 1889-0261.

https://www.researchgate.net/publication/234077133_OSTEOSARCOMA_DEL_ADU_LTO_Guia_de_buena_practica_clinica

11. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016 Dec;21(12):1471-1482.
12. Abe K, Maeda-Minami A, Ishizu T, Iwata S, Kobayashi E, Shimoi T, Kawano Y, Hashimoto H, Yamaguchi M, Furukawa T, Miyazaki S, Mano Y. Risk Factors for Hepatic Toxicity of High-dose Methotrexate in Patients With Osteosarcoma. *Anticancer Res*. 2022 Feb;42(2):1043-1050.

Editado por: Grupo de Farmacocinética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid
Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86
Email: sefh@sefh.es
Web: <http://www.sefh.es>
ISSN: 2697-083X