

Sumari

Cas clínic: ús de la glucarpidasa en la intoxicació per altes dosis de metotrexat en una nena amb leucèmia limfoblàstica aguda

Cas clínic: ús de la glucarpidasa en la intoxicació per altes dosis de metotrexat en una nena amb leucèmia limfoblàstica aguda

Ariadna Comes Escoda¹ i Nuria Conde Cuevas²

¹Servei de Farmàcia. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

²Servei d'Oncologia. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona.

□ □ □

□ Introducció

El metotrexat a dosis altes (HDMTX), definit com una dosi $\geq 500 \text{ mg/m}^2$, administrat com a infusió intravenosa, és un pilar fonamental en el tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda (LLA), limfoma no Hodgkin i osteosarcoma, neoplàsies que representen més del 50 % dels tumors pediàtrics.

El metotrexat (MTX) és un antagonista de l'àcid fòlic. Inhibeix de manera competitiva i irreversible l'enzim dihidrofolat-reductasa i bloqueja la conversió del dihidrofolat a la seva forma activa, tetrahidrofolat, el

qual és necessari per a la síntesi d'ADN. Per reduir la toxicitat de l'MTX sobre les cèl·lules sanes, s'utilitza la leucovorina (folinat de calci) com a rescat, fet que proporciona una font alternativa de tetrahidrofolat i contraresta així la citotoxicitat per l'MTX. Cal iniciar els rescats amb leucovorina a les 24-42 hores (en funció de la dosi d'MTX i del temps d'infusió) de l'inici de l'administració d'HDMTX: una administració precoç de leucovorina podria anul·lar l'efecte terapèutic de l'MTX, però la seva administració tardana resultaria en una citotoxicitat irreversible i mortal.

El 90-95 % de l'MTX s'elimina via renal, mentre que el 5-10 % restant ho fa per via entero-hepàtica. Per facilitar-ne la solubilitat a les vies urinàries, s'ha d'alcalinitzar el pH de l'orina, ja que amb pH àcids precipita.

L'excreció renal d'MTX té una gran variabilitat intra i interindividual, motiu pel qual cal monitorar les concentracions plasmàtiques, per saber fins quan el pacient ha de rebre els rescats amb leucovorina i també per diagnosticar de manera precoç un retard en l'eliminació, i així permetre establir mesures de suport primerenques que en redueixin la toxicitat.

Els principals factors de risc per a una eliminació retardada d'MTX inclouen: antecedents d'insuficiència renal aguda o una depuració de creatinina $< 60 \text{ ml/min/1.75}$, obesitat, presència de tercer espai, febre o infecció concomitants, episodis

de vòmits o diarrea, pH a l'orina < 7, hipoalbuminèmia ($\leq 3,4$ g/dl), síndrome de Down, així com l'aparició d'interaccions farmacològiques.

Malgrat considerar tots els factors de risc i d'aplicar un tractament de suport adequat, pot produir-se una eliminació retardada i causar nefrotoxicitat. La nefrotoxicitat induïda per MTX es deu a una toxicitat tubular directa per precipitació del mateix fàrmac i els seus metabòlits a l'orina a pH àcid. Alhora, el dany renal provocat per l'MTX en redueix la depuració i n'eleva la concentració plasmàtica, la qual cosa agreuja el dany renal i prolonga l'exposició al fàrmac, amb un consegüent augment de la citotoxicitat com ara mucositis, mielosupressió, toxicitat gastrointestinal, neurotoxicitat, hepatotoxicitat, toxicitat pulmonar i/o dermatològica. Aquesta situació s'associa a taxes elevades de morbidimortalitat.

Quan les concentracions d'MTX superen els límits crítics, l'àcid folínic és insuficient per prevenir els efectes tòxics. En aquests casos, l'enzim recombinant glucarpidasa es considera la millor opció terapèutica per revertir aquesta situació, ja que redueix en més d'un 95 % la concentració plasmàtica d'MTX en tan sols 15 minuts. La glucarpidasa escindeix l'MTX en metabòlits inactius (DAMPA i glutamat) que s'eliminen per via hepàtica, fet que proporciona una via alternativa d'eliminació d'aquest fàrmac en pacients amb nefrotoxicitat.

□ Exposició del cas

Nena de 10 anys amb leucèmia limfoblàstica aguda T (LLA-T) en tractament segons guia terapèutica SEHOP-PETHEMA 2013 en branca d'alt risc. Va aconseguir la remissió completa en finalitzar la fase d'inducció 1B. El primer cicle de poliquimioteràpia intensiva de la fase de consolidació consisteix a rebre el primer dia HDMTX (5 g/m^2 en infusió intravenosa de 24 hores). Previ inici de la infusió, es va realitzar hiperhidratació durant 6 hores ($3 \text{ L/m}^2/\text{dia}$) i es va alcalinitzar l'orina (pH orina entre 7 i 8). Es va confirmar una adequada funció renal, amb creatinina basal de $0,4 \text{ mg/dl}$. Els primers nivells plasmàtics d'MTX (a les 24 hores després de l'inici d'infusió, que equivalen als nivells plasmàtics just en

finalitzar la infusió d'HDMTX) van resultar de 190 micromol/L , amb una creatinina basal que va augmentar fins a $1,23 \text{ mg/dl}$.

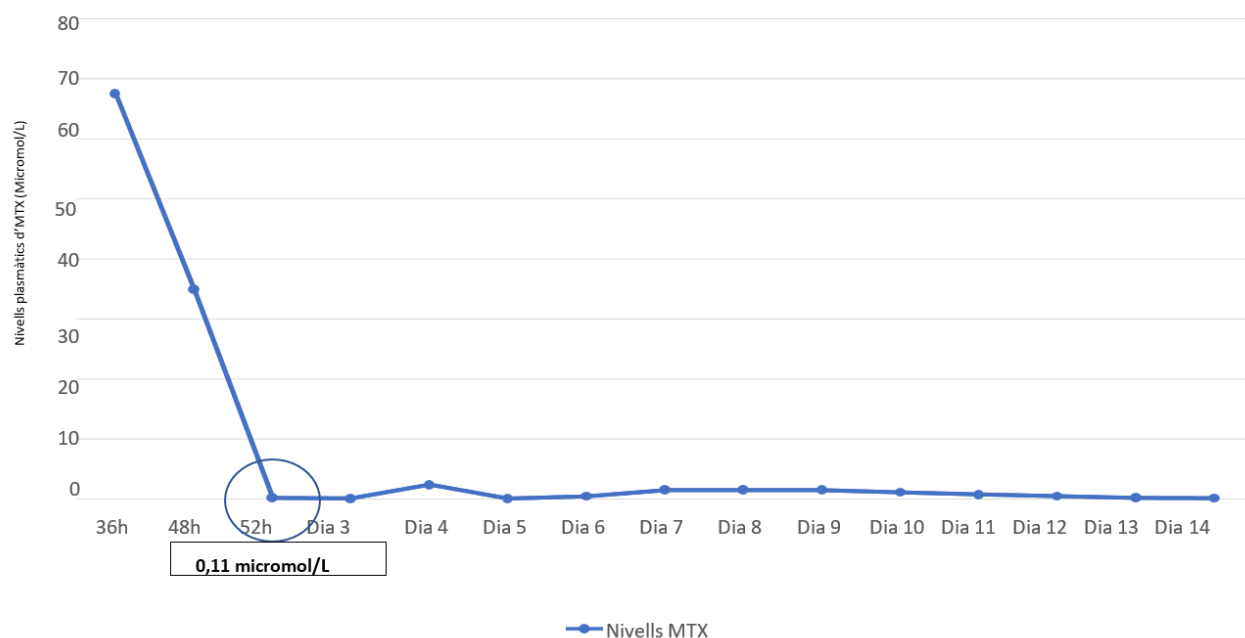
Seguint les indicacions de la guia terapèutica LLA-SEHOP/PETHEMA 2013, si els nivells plasmàtics d'MTX a les 24 hores excedeixen els 150 micromol/L i/o se sospita una mala eliminació d'MTX (augment de creatinina, disminució de diüresi, edema, hipertensió, etc.), cal forçar la diüresi, mantenir l'alcalinització i aconseguir un balanç hídric negatiu. El pH d'orina es va mantenir sempre entre 7 i 8. Es va augmentar la hidratació a $4,5 \text{ L/m}^2/\text{dia}$ i es va prescriure furosemida cada 6 hores, i malgrat això els nivells plasmàtics d'MTX a les 36 hores van ser de 69 micromol/L (nivell indicatiu de retard en l'eliminació $>3 \text{ micromol/L}$), i la creatinina, d' $1,3 \text{ mg/dl}$. En aquest moment la pacient presentava signes/síntomes d'intoxicació per MTX amb nàusees, vòmits, marejos, alteració del nivell de consciència amb tendència a la somnolència (Glasgow 14-13) i hipertensió arterial. Es va iniciar immediatament el tractament de rescat amb leucovorina (sense esperar a les 42 hores que marca el protocol) a dosis de 500 mg ($500 \text{ mg/m}^2/\text{dosi}$) cada 6 hores. S'hi va afegir colestiramina oral amb l'objectiu de potenciar l'excreció hepàtica de l'MTX, però, a causa de les nàusees i vòmits, la pacient no ho va tolerar. En aquell moment la pacient complia criteris d'eliminació retardada d'MTX amb dany renal agut, per la qual cosa es va gestionar la sol·licitud de l'antídote glucarpidasa al centre hospitalari més pròxim amb disponibilitat a Catalunya, en el nostre cas, l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Es va administrar la glucarpidasa intravenosa (dosi 50 UI/kg) a les 50 hores de l'inici de la infusió d'MTX. Les gràfiques 1 i 2 mostren el descens dels nivells plasmàtics d'MTX després de l'administració de la glucarpidasa. Es va continuar amb els rescats de folinat de calci fins a aconseguir uns nivells plasmàtics d'MTX $< 0,1 \text{ micromol/L}$, als 9 dies de l'inici de la infusió (en condicions normals s'hauria esperat arribar a aquests nivells a les 60-66 hores). En l'àmbit clínic, la pacient va presentar una millora de les nàusees, vòmits i alteració del nivell de consciència a les 24 hores de l'administració de la glucarpidasa. La millora analítica va ser lenta, i es va

arribar al valor de creatinina previ a la infusió d'MTX un mes després.

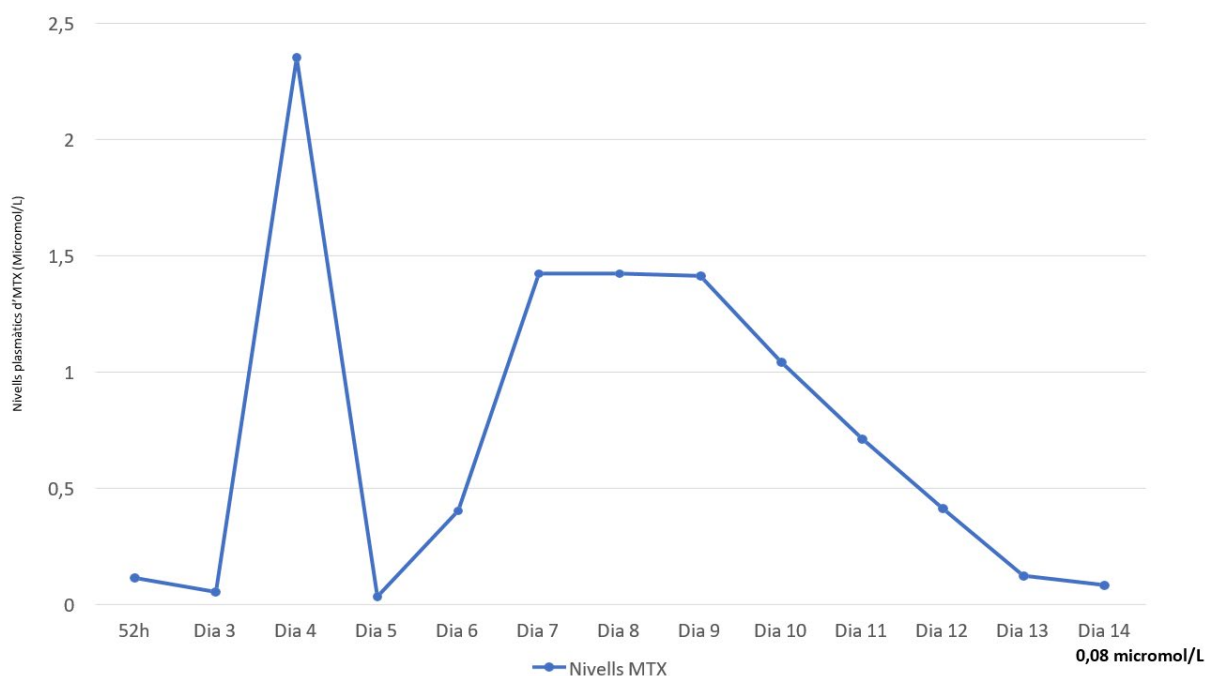
L'eliminació retardada d'MTX amb insuficiència renal aguda associada va obligar a suspendre la quimioteràpia que estava prevista en els dies posteriors a l'HDMTX fins a un mes posterior a

aquest esdeveniment, quan es va comprovar una pràctica normalització de la creatinina. El segon HDMTX va ser administrat dos mesos després del primer sense incidències, amb una correcta eliminació i sense alteracions en la funció renal.

Gràfica 1. Evolució dels nivells plasmàtics d'MTX. Es va administrar la glucarpidasa a les 50 hores.



Gràfica 2: Nivells plasmàtics d'MTX postadministració de glucarpidasa. Observeu la punta d'MTX després de desaparèixer l'efecte de l'antídot.



□ Discussió

L'eliminació retardada d'MTX surt en un 0,5-1 % dels nens amb LLA. Pel fet que la cinètica d'aquest fàrmac presenta una elevada variabilitat intraindividual, la presència d'una depuració retardada en un cicle no implica que hagi de repetir-se en els cicles següents, com va ocórrer en el cas exposat anteriorment.

L'adequada elecció de quan administrar glucarpidasa és un repte per l'ambigüitat en la seva indicació, l'alt cost i l'escassa disponibilitat de l'antídote. La decisió dependrà del criteri clínic, però pot considerar-se'n l'administració quan les concentracions plasmàtiques d'MTX estiguin dues desviacions estàndard per sobre de la mitjana esperada, segons el temps d'infusió i la dosi d'MTX administrada, sobretot si hi ha deterioració de la funció renal.

Ramsey L et al van incloure, en la seva guia de consens per a l'ús de glucarpidasa, un algorisme dissenyat per orientar sobre el moment oportú del seu ús (Ramsey L et al. *Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance. Oncologist.* 2018; 23:52-61). Segons allò que estableix la guia i per a una infusió d'HDMTX de 24 hores, la seva administració estaria indicada quan s'objectivi un increment de més d'un 50 % de la creatinina basal i la concentració plasmàtica d'MTX superi algun dels punts de tall següents:

- Concentració plasmàtica d'MTX a les 36 hores: >30 micromol/L
- Concentració plasmàtica d'MTX a les 42 hores: >10 micromol/L
- Concentració plasmàtica d'MTX a les 48 hores: >5 micromol/L

El diagnòstic d'eliminació retardada d'MTX amb dany renal agut obliga a plantejar-se de manera precoç (48-60 hores des de l'inici de la infusió d'HDMTX) l'ús de glucarpidasa per evitar l'exposició prolongada d'altres dosis d'MTX que comportaria danys tissulars irreversibles.

La glucarpidasa se subministra com a pols liofilitzada en vials de 1.000 unitats, que han de reconstituir-se en 1 ml de clorur sòdic al 0,9 %. La dosi recomanada

és de 50 UI/kg, administrada per via intravenosa en un mínim de 5 minuts. Després d'administrar-la, els nivells d'MTX a la sang descendeixen >95 % en 15 minuts. Una vegada detectat un retard en l'eliminació d'MTX i la consegüent necessitat d'utilitzar glucarpidasa, cal administrar aquesta no més tard de les 60 hores des de l'inici de la infusió d'HDMTX, idealment abans de les 48 hores, ja que la majoria d'MTX romandrà a escala intracel·lular i la seva administració tardana pot ser que no sigui eficaç per prevenir les toxicitats. És important considerar que la glucarpidasa actua únicament sobre l'MTX circulant a la sang, sense afectar l'MTX intracel·lular, i que no travessa la barrera hematoencefàlica a causa del seu elevat pes molecular. Per tant, hi ha el risc d'un "rebot" de les concentracions d'MTX al plasma, a causa de la redistribució de l'MTX des dels compartiments tissulars intra i extracel·lulars, una vegada l'acció de la glucarpidasa comença a disminuir, aproximadament a partir de les 48 h d'administrar-la. El nivell de "rebot" d'MTX sol ser més baix que el nivell previ a l'administració de l'antídote i pot ser que no tingui rellevància clínica.

Un altre aspecte important que cal tenir en compte és que la leucovorina és un substrat de la glucarpidasa en competir pels mateixos llocs d'unió que l'MTX. És per això que aquest ha de suspendre's almenys 2 hores abans i reiniciar almenys 2 hores després de la infusió de glucarpidasa, per no interferir en la seva acció. Cal tornar a iniciar la leucovorina fins que els nivells plasmàtics d'MTX siguin indetectables, ja que, com hem esmentat abans, la glucarpidasa no reverteix l'acció de l'MTX a escala intracel·lular ni a escala del sistema nerviós central. La leucovorina s'administra cada 6 hores per via intravenosa i la seva dosi varia en funció dels nivells sèrics d'MTX, atès que tots dos competeixen pel mateix transportador per entrar a la cèl·lula, a més MTX més dosi de leucovorina caldrà. Un dels avantatges de la glucarpidasa és que, en disminuir tan dràsticament la concentració plasmàtica d'MTX, la leucovorina podrà entrar amb més facilitat a la cèl·lula.

És important esmentar que la glucarpidasa no influeix en la funció renal, per això, encara que els nivells d'MTX descendeixen de manera ràpida, la funció renal necessita més temps per a normalitzar-se, com es va observar en la pacient del cas

presentat, la recuperació de la qual va trigar fins a un mes.

La tècnica més comunament emprada als hospitals per a la determinació de nivells plasmàtics d'MTX és l'immunoassaig. No obstant, després de l'administració de glucarpidasa, aquesta metodologia presenta la limitació de no diferenciar entre MTX i DAMPA (metabòlit inactiu després de l'administració de la glucarpidasa) a causa de la similitud estructural entre tots dos compostos. Com a conseqüència, es produeix una sobreestimació de les concentracions reals d'MTX durant aproximadament 48-72 h, sense rellevància clínica. La tècnica d'HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) permet separar l'MTX del DAMPA,

fet que proporciona una quantificació més precisa. No obstant, aquesta tècnica no està disponible en la majoria de centres hospitalaris.

Hi ha una eina en línia gratuïta, MTXPK.org, que utilitza un model farmacocinètic poblacional per simular la corba concentració-temps de cada pacient i superposar-la a la corba poblacional esperada per a la dosi d'MTX, que ajuda a la presa de decisions clíniques, sobretot quant a l'ús de glucarpidasa. Aquest recurs permet a l'usuari introduir en una primera part les dades demogràfiques del pacient i la dosi d'MTX rebuda i, posteriorment, les concentracions del fàrmac en temps real i el nivell de creatinina (figura 1 i 2).

Figura 1: Dades demogràfiques del pacient i dosi d'MTX rebuda

1

Patient Data and Dosing

Patient Data

Identifier *

Note: Identifier is not saved

Age * yrs ☐ Age in months

Sex
☒ Female ☐ Male

Weight * kg Height * cm ☐ Imperial Unit

Surface: 0 m² ☐ Use Mosteller method
Note: BSA calculation is based on the Dubois-Dubois method by default.

Has the patient had a baseline albumin result less than 2.5 g/dL?
No

Does the patient have Down Syndrome? No

Did the patient have a pleural effusion at the time of infusion or develop one during the elimination of MTX?
No

DOWNLOAD PATIENT INFO

SAVE

CANCEL CLEAR

2

Measurements

Dosing

Indication *

Dose * gm/m²

Protocol

Load * In *
0 % 0 h

Main * In *
0 % 0 h

Simulation h

Elimination Threshold

Upper Lower
0 μM 0 μM

NEXT

Font: <https://mtxpk.org/simulation>

Figura 2: Concentracions d'MTX i creatinina en temps real

1

Patient Data and Dosing

2

Measurements

Time [h] ?

☒ Hours

MTX Conc [μ M] ?

Creatinine [mg/dL] ?

☐ values in mg/dL Unit

			🗑
			🗑
			🗑
			🗑
			🗑

DOWNLOAD MEASUREMENTS

SAVE

IMPORT MEASUREMENTS

ADD ROW

Font: <https://mtxpk.org/simulation>

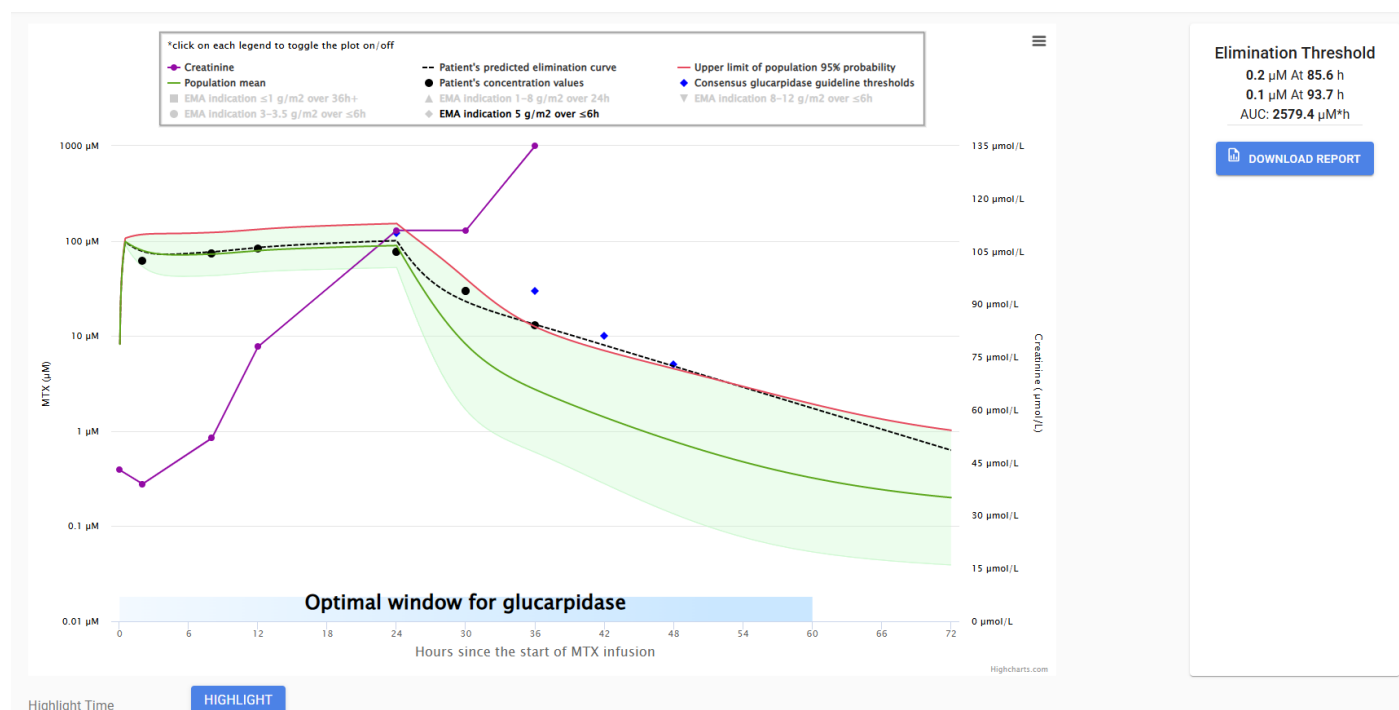
A continuació, el sistema simula una corba d'eliminació personalitzada mitjançant estimació bayesiana (figura 3) que es mostra juntament amb la corba d'eliminació mitjana de la població, delimitada per ± 2 desviacions estàndard. També és útil per predir les concentracions plasmàtiques d'MTX en diferents temps, ja que proporciona una estimació de quan el pacient pot aconseguir el llindar de concentració d'MTX per ser donat d'alta.

L'HDMTX és un dels fàrmacs que ha canviat la supervivència de la LLA en els últims 60 anys a causa del seu paper primordial en el control de la malaltia extramedul·lar. Però requereix un coneixement expert i uns recursos diagnòstics/terapèutics per prevenir el dany i la mortalitat associada a aquest citostàtic. Al nostre país, com a la resta de països desenvolupats, és possible fer monitoratge de nivells

plasmàtics d'MTX i tenir accés a la leucovorina. Però això no és així en altres països amb menys recursos econòmics, on, sovint, la dosi d'MTX rebuda no supera els 500 mg/m² per evitar la morbiditat/mortalitat associada, o s'utilitzen protocols sense HDMTX.

Al nostre entorn, la glucarpidasa, a causa del seu elevat preu i la seva relativament baixa freqüència d'ús, només es troba en determinats hospitals, amb la qual cosa és imprescindible que hi hagi un circuit establert, ràpid i efectiu, per aconseguir el medicament si cal. Han d'establir-se mecanismes que permetin accedir-hi en menys de 24 h, idealment en menys de 12 h, com pot ser la Xarxa d'Antídots. En el cas clínic exposat, l'antídot es va aconseguir dins del temps establert com a òptim per administrar-lo.

Figura 3: Corba d'eliminació d'MTX



Font: <https://mtxpk.org/simulation>

Conclusions

En resum, en l'administració d'HDTMX, el més important és evitar el desenvolupament de toxicitats greus, així com l'ús de glucarpidasa. Per a això, cal mantenir una hiperhidratació, forçar la diüresi, garantir una bona alcalinització urinària i uns rescats adequats amb leucovorina fins que els nivells d'MTX plasmàtics es trobin per sota de 0,1-0,15 micromol/L. És imprescindible verificar la correcta funció renal i l'absència d'un tercer espai abans de l'inici de la infusió d'MTX, així com evitar l'ús concomitant de fàrmacs que puguin disminuir-ne l'excreció (penicil·lines, AINES, fàrmacs nefrotòxics, etc.).

Considerem d'interès ressaltar la utilitat i l'ajuda en la presa de decisions de l'eina MTXPK.org, per poder estimar concentracions plasmàtiques elevades durant la infusió i, si cal, establir mesures de suport de manera precoç o modificar la velocitat d'infusió per minimitzar el risc de toxicitats.

Bibliografia

1. Green MR, Chamberlain MC. Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63:599-604.
2. Widemann BC, Sung E, Anderson L, Salzer WL, Balis FM, Monitjo KS, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the methotrexate metabolite 2, 4-diamino-n 10-methylpteroic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 294:894-901.
3. Thommy S, Mellgren K, Harila-Saari A, Åsberg A, Kanerva J, Jónsson O, et al. Delayed elimination of high-dose methotrexate and use of carboxypeptidase G2 in pediatric patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64:e26395.
4. 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; 23:52-61.
5. Heldrup J, Bleyer A, Ramsey L, Schaff L, Bernhardt B, Schwartz S, et al. New recommendations for reversal of high-dose methotrexate cytotoxicity with folinic acid. *Review Cancer Chemother Pharmacol*.2025; 95:41.
6. Vila R, Rubio-San-Simón A, Zubiaur P, Navares-Gómez M, Gómez-Hernández P, Arce B, et al. Use of glucarpidase (carboxypeptidase-G2) in pediatric cancer patients: 11-year experience of a tertiary center. *EJHaem*.2023; 4(4):1052-8.
7. Taylor ZL, Mizuno T, Punt NC, Baskaran B, Navarro A, Shuman W, et al. MTXPK.org: A Clinical Decision Support Tool Evaluating High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics to Inform Post-Infusion Care and Use of Glucarpidase. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108(3):635-43.
8. Bielack SS, Soussain C, Fox CP, Houillier C, Osborne W, Zinzani PL, et al. A European consensus recommendation

- on the management of delayed methotrexate elimination: supportive measures, leucovorin rescue and glucarpidase treatment. J Cancer Res Clin Oncol.2024; 150:441.
9. Taylor ZL, Miller TP, Board SG, Poweleit EA, Chavana A, Weisnicht A, et al. What Is the Expected Clearance of Methotrexate? A Therapeutic Drug Monitoring Reference Guide for High-Dose Methotrexate Use in Pediatric Malignancies. Pediatr Blood Cancer. 2025;72(7): e31744.
10. Ghannoum M, Roberts DM, Goldfarb DS, Heldrup J, Anseeuw K, Galvao TF, et al. EXTRIP workgroup. Extracorporeal Treatment for Methotrexate Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17: 602-622.

Crèdits

© 2025. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rossell

Comitè editorial: Raquel Aguilar Salmerón, Silvana Arenas Jové, Edurne Fernández de Gamarra Martínez, Milagros García Peláez, M. Àngels Gispert Ametller, Anna M. Jambrina Albiach, Lúdia Martínez Sánchez, Santiago Nogué Xarau, Núria Pi Sala, Manel Rabanal Tornero i Emilio Salgado García.

Conflicte d'interès: Els membres del comitè editorial declaren que no hi ha cap conflicte d'interès relacionat amb els continguts d'aquesta publicació.

Subscripcions i baixes: si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l'adreça electrònica butlletiantidots@gencat.cat indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

ISSN 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat>