

## TOXICIDAD AGUDA DE ALTAS DOSIS DE METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN NIÑOS

Dres. R. R. Toziano , M.C. Gimenez, F. Ledesma, Lic. C.A. Flores

### RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la aparición de efectos adversos agudos luego de la infusión de metotrexato (MTX), citostático incluido en altas dosis en 2 diferentes protocolos (2g vs. 5g/m<sup>2</sup> por ciclo), utilizados durante la fase M del tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) en el paciente pediátrico. Sesenta y seis pacientes que recibieron 264 ciclos de quimioterapia con altas dosis de MTX, fueron estudiados entre enero de 1995 y febrero de 1997. Todos ellos tenían el diagnóstico de LLA de riesgo estándar e intermedio, estaban en remisión completa y habían recibido anteriormente el protocolo I. Se analizaron 2 tratamientos: el grupo A) 132 ciclos con MTX a razón de 2g/m<sup>2</sup>/ciclo (n=32); grupo B) 136 ciclos con MTX a razón de 5g/m<sup>2</sup>/ciclo (n=34). Todos los pacientes recibieron 4 infusiones de MTX (1/10 de la dosis en 30' y 9/10 de la dosis en el resto de las 24 hs.), con hidratación a 3.000 ml/m<sup>2</sup>/día y alcalinización urinaria, en forma bimensual, junto a una punción lumbar con mediación intratecal (profilaxis para evitar compromiso del sistema nervioso central) y 6-mercaptopurina oral diariamente durante el ciclo. No se observaron diferencias estadísticas significativas en relación a toxicidad hematológica severa: en 42 ciclos (32.81%) en el grupo A y 44 ciclos (32.35%) en el grupo B; z=0.042; p=0.967. Sin embargo, la aparición de mucositis moderada y severa, y valores elevados de las enzimas hepáticas se observaron con mayor frecuencia en el grupo B, mostrando una diferencia estadísticamente significativa. En nuestro estudio, no se observaron valores anormales de creatinina sérica. No hubo impacto sobre variaciones en el peso corporal en ambos protocolos. Concluimos que la dosis de MTX no influyó sobre la aparición de toxicidad hematológica, pero sí sobre la aparición de efectos adversos en el tracto gastrointestinal y la función hepática.

**Palabras clave:** Metotrexato. Toxicidad aguda.

Medicina Infantil 1998; V: .

### ABSTRACT

*This study was undertaken- to evaluate and compare the appearance of acute side effects in different protocols including methotrexate (MTX) infusions (2g vs. 5g m<sup>2</sup>/course), during the phase M of the treatment in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemias (ALL). Sixty six patients were analyzed in 264 courses of high dose MTX from January 1995 to February 1997. All patients had ALL in standard and intermediate risk and completed the protocol I. Two Groups were analyzed: group A) 132 courses with 2g of MTX per square meter of body-surface area/course (n=32); group B) 136 courses with 5g of MTX per square meter of body-surface area/course (n=34). They all received 4 infusions of MTX (1/10 of the dose in 30 minutes and 9/10 of the dose in 23.30 hs.) twice a month during the phase M, with intravenous hydration with 3.000 ml fluid/m<sup>2</sup>/day and alkalization of the urine, coupled with careful monitoring of plasma MTX concentrations and renal function during and after the infusion. Intrathecally drugs were given for central nervous system prophylaxis and oral 6-mercaptopurine daily. No significant differences were observed in the appearance of severe haematologic toxicity in 42 courses (32.81%) and 44 courses (32.35%); A vs. B: z=0.042; p=0.967. However, the frequency of moderate and severe mucositis in 4 (3.12%) and 17 (12.50%) courses; A vs. B: z=2.520; p=0.012, and high values of hepatic enzymes were more frequently in group B and showed statistically significant differences. Creatinine serum levels were normal in all patients. It was no impact over the body weigh in both protocols. Conclusion. The dose of MTX had no influence over the appearance of haematologic toxicity. However, the more the dose of this cytostatic, the higher the risk of gastrointestinal and hepatic side effects.*

**Key words:** Methotrcxate. Acute toxicity.

Medicina Infantil 1998; V: .

Servicio de Clínica Pediátrica  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan  
Recibido: 23-04-98 Aceptado: 13-09-98  
Correspondencia a: Dr. Rafael Toziano  
Combate de los Pozos 1881 (1245) Buenos Aires

### INTRODUCCION

El metotrexato (MTX), un citostático antagonista del ácido fólico, es utilizado en altas dosis en infusiones intravenosas en el tratamiento de enfer-

medades malignas que incluyen a leucemias y linfomas. La hidratación y la alcalinización urinaria, seguidas de un cuidadoso monitoreo de las concentraciones plasmáticas de este citostático, el control de la función renal y el adecuado rescate con leucovorina, evitan en gran medida su toxicidad. Sin embargo, aún cuando las infusiones de altas dosis de MTX son bien toleradas, pueden observarse también severas reacciones adversas que llegan a comprometer seriamente el estado general del paciente<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Nuestro hospital incorporó, a partir del año 1996, un nuevo protocolo para el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) en la edad pediátrica. En el mismo, se intensificó la dosis del MTX de 2 a 5 g m<sup>2</sup>/ por ciclo<sup>6</sup>.

Con el objetivo de conocer el impacto de este aumento de dosis de MTX en la aparición de efectos adversos, se analizaron elementos clínicos y de laboratorio para comparar la presencia de toxicidad aguda con las 2 dosis diferentes del citostático utilizadas en pacientes pediátricos que ingresaron a la Unidad de Administración de Citostáticos (UAC), en dos años consecutivos.

## MATERIAL Y METODOS

Desde enero de 1995 a febrero de 1997, se realizaron dos protocolos consecutivos diferentes que incluyeron a 66 pacientes pediátricos que recibieron en conjunto 264 ciclos de quimioterapia. Todos ellos eran portadores de una LLA de riesgo estándar e intermedio, habían recibido previamente el Protocolo I<sup>6</sup> y se hallaban en remisión. Los pacientes recibieron en cada ciclo de MTX; 1/10 de la dosis en 30 minutos y 9/10 de la dosis en 23 hs 30', con hidratación de 3.000 ml/m<sup>2</sup>/día y alcalinización urinaria; punción lumbar con medicación intratecal durante la infusión del MTX y, 6-mercaptopurina (6MP) oral en forma diaria en cada ciclo de aproximadamente 3 1/2 días de duración.

Se comparó la aparición de toxicidad aguda entre los pacientes que recibieron 2g/ m<sup>2</sup>/ciclo, que en adelante llamaremos grupo A y, los que recibieron 5g/m<sup>2</sup>/ciclo que llamaremos grupo B.

Grupo A (Protocolo 1-LLA-90 BFM/GATLA): 21 varones y 11 mujeres (n 32), con edades entre 1 y 16 años (mediana 5) Recibieron cada uno de ellos, 4 ciclos de MTX, con un intervalo de 15 días entre ciclos, a razón de 2 g/m<sup>2</sup>/ciclo, en infusión de 24 hs. con rescate con leucovorina a 15 mg/m<sup>2</sup> a las horas 36, 42, 48 y 54 después del comienzo de la infusión de MTX y 6MP oral a 60 mg/m<sup>2</sup>/día. Duración de la fase M: 57 días. Fueron en total 128 ciclos. Estos pacientes ingresaron a la UAC durante el año 1995 y completaron la fase M.

Grupo B (Protocolo 1-LLA-96 BFM/ HPG): 20 varones y 14 mujeres (n 34), con edades entre 2 y 14 años (mediana 5.5). Recibieron cada uno de

ellos, 4 ciclos de MTX (con intervalo de 15 días entre ciclos), a razón de 5 g./m<sup>2</sup>/ciclo, en infusión de 24 hs. con rescate de leucovorina a razón de 30 mg/m<sup>2</sup> en la hora 42 y 15 mg/m<sup>2</sup> en las horas 48 y 54, junto con 6MP oral a 25/mg/m<sup>2</sup>/día. Duración de la fase M: 50 días. Total de ciclos 136. Estos pacientes ingresaron a la UAC durante el año 1996 y completaron la fase M.

A todos los pacientes se les evaluó la presencia de toxicidad aguda, siguiendo los criterios del Children's Cancer Group: a) hematológica (descenso de neutrófilos por debajo de 1.000 por mm<sup>3</sup>); b) aparición de mucositis (moderada y severa); c) valores de transaminasas hepáticas superiores al normal y d) renal (por valores de urea y creatinina plasmática elevados). Se consideró también el peso al inicio y al finalizar la fase M de cada paciente.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó la prueba de 2 proporciones para comparar los grupos entre si.

## RESULTADOS

Se observó toxicidad hematológica severa en 42 ciclos de quimioterapia (32.81%) del grupo A y en 44 ciclos (32.35%) del grupo B; A vs B: z= 0.042; p= 0.967. Mucositis moderada y severa en 4 ciclos (3.12%) en el grupo A y en 17 ciclos (12.5%) en el grupo B; A vs B: z= 2.520; p= 0.012. Valores elevados de transaminasas en 2 ciclos (1.56%) en el grupo A y en 41 ciclos (30.14%), en el grupo B; A vs B: z= 6117; p= 0.000. No se registró anormalidad en los valores de urea y creatinina séricas. (Tabla 1).(Figura 1)

TABLA 1: TOXICIDAD AGUDA DEL MTX.

Protocolos	Hematológica* (%)	Mucositis** (%)	Transaminasas*** (%)
GrupoA (n=32) 1-LLA-90 BFM/GATLA	32,81	3,12	1,56
GrupoB (n=34) 1-LLA-96 BFM/HPG	32,35	12,50	30,14

\* Toxicidad severa; \*\* Toxicidad moderada y severa;  
\*\*\* Valores superiores al normal

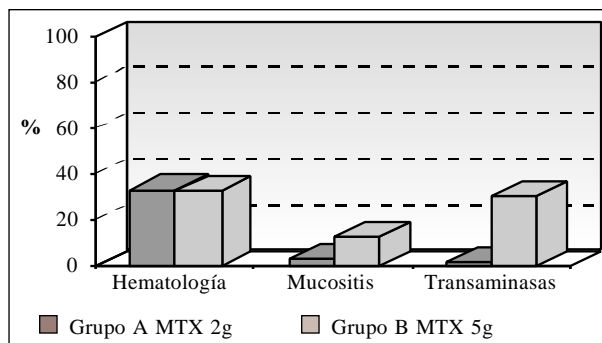


Figura 1: Toxicidad del MTX

Ninguno de los protocolos tuvo impacto en el peso corporal en el intervalo observado,  $z = 0.734$   $p = 0.463$ , diferencia no significativa.

## DISCUSION

En el Hospital Garrahan, desde su apertura en el año 1987, se desarrollaron dos estudios sucesivos para el tratamiento de la LLA basados en el modelo alemán Berlín-Frankfurt-Münster (BFM.). El primero (7-LLA-87), que comenzó en agosto de 1987 y el segundo (1-LLA-90), iniciado en enero de 1990 y cerrado a fines del año 1995. Los resultados no mostraron diferencias en cuanto a supervivencia libre de eventos, que osciló entre 64 y 65%. Por ese motivo se adopta, a partir del año 1996, el protocolo ALL-BFM 95 que sigue los mismos lineamientos del grupo alemán. En él además de algunas modificaciones en la definición de grupos de riesgo, se aumenta la dosis de MTX de 2 a 5g/m<sup>2</sup> por ciclo de quimioterapia<sup>6</sup>.

Los pacientes que reciben altas dosis de MTX en infusiones prolongadas, están expuestos a presentar complicaciones severas. Si bien el uso de leucovorina como sustancia de rescate ha permitido disminuir el riesgo de toxicidad, ésta puede aún presentarse.

En nuestro estudio, la mielosupresión severa fue observada en casi un tercio de los pacientes de ambos grupos, independientemente de la dosis del citostático. Un sólo paciente del grupo A necesitó alguna corrección extra de leucovorina debido a valores elevados de MTX en sangre. En el grupo B, necesitaron correcciones con leucovorina 7 niños. Sin embargo, ambos grupos no mostraron diferencias en relación a frecuencia de aparición de mielosupresión.

Aunque la mucositis se presentó con más frecuencia en los pacientes que recibían MTX a mayor dosis, no cursó en ellos con mayor severidad. Por otra parte, hemos asistido a pacientes no incluidos en este estudio con tiflitis, esofagitis y mucositis rectales realmente graves con infusiones de MTX de 2 g por ciclo o dosis aún menores. Todos los niños incluidos en este trabajo se recuperaron satisfactoriamente. Es fundamental el especial cuidado de estos pacientes en las unidades de internación durante los episodios de neutropenia febril, el uso de antibióticos adecuados (cobertura para microorganismos gram negativos y anaerobios), de analgésicos potentes (opioides, antiinflamatorios no esteroides) y el apoyo nutricional (analgésicos locales, alimentación por sonda nasogástrica), evitaron pérdidas sustanciales del peso corporal y otras complicaciones más severas, durante toda la fase M del tratamiento.

Las transaminasas hepáticas se encontraron elevadas con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron mayores dosis de MTX. Sin embar-

go, estos valores elevados se fueron normalizando permitiendo continuar con el tratamiento de la enfermedad de base, sin inconvenientes.

Utilizamos el valor de creatinina sérica como indicador de función renal. Los valores encontrados en ambos grupos estaban dentro del rango normal, a pesar de que en algunos niños fue necesario aumentar la dosis y el número de rescates con leucovorina por haberse encontrado en los dosajes sanguíneos de MTX, valores no deseados. En la literatura analizada, en especial la referida a toxicidad por este citostático, se atribuye el mayor riesgo a aparición de falla renal. Seidel y col<sup>2</sup>, evaluando los efectos adversos en 141 pacientes que recibieron MTX en infusiones de 0.5 a 33.6 g/m<sup>2</sup>/ciclo, durante 922 ciclos, observaron que 7 de ellos, todos varones, presentaron fallas en la función renal que luego se recuperaron rápidamente. También estos autores acordaron que, aunque la disminución del clearance del MTX sistémico es un buen predictor de alto riesgo de toxicidad renal, el nivel de creatinina sérica es un suficiente indicador de la función renal.

Para Widemann y col<sup>7</sup>, la disminución de la potencial toxicidad severa depende, en gran medida, de un adecuado rescate con leucovorina y la rápida eliminación del citostático, porque cuando se retrasa su eliminación se puede producir una falla renal aguda resultado de la precipitación de MTX o sus metabolitos insolubles en orinas ácidas. Esta nefrotoxicidad además, intensificaría la mielosupresión y la aparición de mucositis y dermatitis. Estos autores describen una experiencia en una paciente de 16 años con diagnóstico de osteosarcoma que luego de recibir 12 g/m<sup>2</sup> de MTX en 4 hs. en el segundo ciclo, presentó una insuficiencia renal aguda que requirió la utilización de carboxipeptidasa-G2 y timidina como rescate, recurso terapéutico para su falla renal.

Así como la hiperhidratación con alcalinización urinaria, acompañada de un riguroso monitoreo de la función renal y de las concentraciones de MTX plasmático durante y después de la infusión de esta droga y los rescates leucovorínicos han permitido reducir la incidencia de toxicidad potencialmente fatal del 10% a menos del 1%<sup>8</sup>, el ensayo con mayores dosis de este citostático y el control y manejo de sus posibles efectos adversos, se presenta como uno de los caminos posibles en la lucha por mejorar la calidad y expectativa de vida de los pacientes pediátricos con cáncer. Según nuestras referencias, no se ha publicado un estudio comparativo sobre toxicidad del MTX en dosis altas, por lo que creemos que este aporte pudiera contribuir al mejor manejo de este citostático.

## Agradecimiento

Al Dr. Federico Sackmann Muriel, por sus aportes en la elaboración de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, et al. Patient Characteristics Associated with High-Risk Methotrexate Concentrations and Toxicity. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 1667-1672.
2. Seidel H, Moe PJ, Nygaard R, et al. Evaluation of Serious Adverse Events in Patients Treated with Protocols Including Methotrexate Infusions. *Pediatr Hematol Oncol.* 1994; 11: 165-172.
3. Tuxen MK, Hansen SW. Neurotoxicity Secondary to Antineoplastic Drugs. *Cancer Treatment Reviews* 1994; 20: 191-207.
4. Ronchera CL, Hernandez T, Peris JE, et al. Pharmacokinetic Interaction Between High-Dose Methotrexate and Amoxicillin. *Therapeutic Drug Monitoring* 1993; 15:375-379.
5. Gorlick R, Goker E, Trippett T, et al. Intrinsic and Acquired Resistance to Methotrexate in Acute Leukemia. *Drug Therapy* 1996; 335: 1041-1047.
6. Sackmann Muriel F, Felice MS, et al. Protocolo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, 1-LLA 96.BFM-HPG. Hospital Garrahan, Buenos Aires, enero de 1996.
7. Widemann BC, Hetherington ML, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G2 Rescue in a patient with High Dose Methotrexate-Induced Nephrotoxicity. *Cancer* 1995; 76:521-526.
8. Von Der Hardt K, Zimmerhackl LB, De Broe ME, et al. Indicators of Acute Nephrotoxicity during Non-Cisplatinum Chemotherapy in Childhood. *International J Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 4: 107-119.