

# Farmacovigilancia en pediatría. Neurotoxicidad por metotrexato en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda: un diagnóstico diferencial por considerar. Reporte de casos.

Carro A<sup>1</sup>; Juárez X<sup>2</sup>; Pigliapoco V<sup>3</sup>; Raiden S<sup>4</sup>.

## Resumen

El metotrexato es un fármaco muy utilizado en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda infantil. Uno de los efectos adversos reportados durante el tratamiento con este fármaco es la neurotoxicidad, la cual puede ser aguda, subaguda o tardía.

Con el objetivo de destacar la importancia de incluir a las reacciones adversas a medicamentos dentro de los diagnósticos diferenciales por considerar, se describen tres casos clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia, los cuales desarrollaron neurotoxicidad secundaria a la administración de Metotrexato.

**Palabras clave:** metotrexato; Leucemia; Reacciones Adversas y Efectos Colaterales Relacionados con Medicamentos

## Summary

*Methotrexate is a drug widely used in the treatment of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. One of the adverse effects reported during treatment with this drug is neurotoxicity, which can be acute, subacute or late. With the aim of highlighting the importance of including adverse drug reactions within the differential diagnoses to be considered, three clinical cases of pediatric patients with a diagnosis of leukemia are described, who developed neurotoxicity secondary to the administration of Methotrexate.*

**Keywords:** methotrexate; Leukemia; Adverse Reactions and Side Effects Related to Medications

## Introducción

La farmacovigilancia es la ciencia que estudia las actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de las reacciones adversas a medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos <sup>1</sup>. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como aquella respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento <sup>2</sup>.

Las actividades de farmacovigilancia son esenciales en pacientes pediátricos, ya que el escaso número de ensayos clínicos farmacológicos realizados en esta población limita el conocimiento de las RAM. Además, la población pediátrica presenta distintos parámetros farmacocinéticos y de dosificación con respecto a los adultos <sup>3</sup>.

La falta de detección de RAM en pediatría es un problema frecuente en la práctica asistencial y es más notorio con los quimioterápicos debido a que, en ocasiones, establecer la relación con la enfermedad no es sencillo y el médico puede atribuir la RAM a otra enfermedad subyacente, al diagnóstico oncológico o a la progresión tumoral <sup>4</sup>.

Por este motivo, resulta imprescindible el conocimiento y manejo adecuado de estos efectos por parte del pediatra, para realizar un diagnóstico precoz y mejorar la atención de los pacientes.

El Metotrexato (MTX) es un fármaco muy utilizado en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), sin embargo, puede producir RAM en el Sistema Nervioso Central (SNC) en forma aguda, subaguda o tardía. Se presentan tres casos clínicos de pacientes

<sup>1</sup>Unidad de Toxicología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>2</sup>División Infectología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>3</sup>División Farmacia, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

<sup>4</sup>Departamento de Clínica Médica, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

**Correspondencia:** Alejandra Carro. Servicio Toxicología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) Ciudad de Buenos Aires, Argentina. E-mail: alejandracarro@yahoo.com.ar  
Trabajo recibido el 8 agosto 2023 y aprobado el 12 diciembre 2023

evaluados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde durante el período 2018-2020, con el objetivo de describir las características de la neurotoxicidad por MTX en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA y destacar la importancia de considerar las reacciones adversas a este fármaco dentro de los diagnósticos diferenciales.

### Presentación de casos

Se presentan tres pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores líquidos, dos de ellos con LLA de células B y un tercero con LLA de células T, bajo tratamiento quimioterápico con MTX. Dos pacientes eran de sexo masculino y uno de sexo femenino, con una edad promedio de 15.3 años. Dos de los niños presentaron el antecedente de pasaje de quimioterapia tanto endovenoso (EV) como intratecal (IT) y uno de ellos solo tratamiento EV.

El cuadro neurológico se desarrolló luego de un promedio de 14.3 días desde de la infusión. Se presentó con convulsiones tónico-clónico generalizadas y, posteriormente, ataxia, de-

bilidad en hemisfero izquierdo, afasia y síntomas psiquiátricos (risa inmotivada) (en 1 paciente); parálisis fascio-braquio-crural (en 1 paciente); y status epiléptico (en 1 paciente).

Se realizaron estudios de neuroimágenes, en los que se observaron en dos pacientes, lesiones en la resonancia magnética nuclear (RMN) y en uno en la tomografía axial computada (TAC).

La evolución fue satisfactoria en los 3 casos, sin presentar secuelas neurológicas ni psiquiátricas. La resolución se produjo dentro de la semana de inicio de los síntomas en dos de ellos y dentro del mes, en el paciente restante. La descripción detallada de los pacientes se encuentra en la Tabla 1.

### Discusión

El MTX se utiliza en el tratamiento de la LLA infantil; y, en relación al SNC, se utiliza para el tratamiento de la extensión y para prevenir la diseminación de la LLA en dicho sistema.

El MTX puede producir efectos adversos en el SNC con una incidencia informada del 3 %<sup>5,6</sup> en casos pediátricos con LLA.

**Tabla 1. Descripción de los casos clínicos**

Paciente	Sexo y Edad	Enfermedad de base	Fase del tratamiento	Dosis de MTX	Manifestaciones Clínicas	Neuroimágenes
1	Varón 15 años	LLA-B común	M	2g/m <sup>2</sup> infusión de 24hs 12 mg IT	21 días luego de la primera dosis: convulsión tónico-clónica generalizada, con pérdida de control de esfínteres. A los 2 meses recibe la cuarta dosis y a los 11 días aparece: ataxia, risa inmotivada, habla incoherente y debilidad de los miembros superiores	TAC y Angioresonancia normal. RMN: focos occipitales con señal alterada
2	Mujer 14 años	LLA-B riesgo intermedio	Consolidación	12mg IT	11 días después de la décima dosis: hemiparesia en región fascio-braquio-crural a predominio izquierdo	TAC: normal. Angioresonancia: lesiones hiperintensas en la sustancia blanca, bilaterales, en el cuerpo caloso y en lóbulo frontal derecho, con pequeña área isquémica. Encefalopatía con lesión reversible
3	Varón 17 años	LLA-T	Reinducción	1g/m <sup>2</sup>	30 días después: desarrolla un status convulsivo	La TAC evidenció imágenes hipodensas subcorticales, de límites mal definidos, en la región parietal derecha

Se observa mayor riesgo de neurotoxicidad en:

- Edad mayor o igual a 10 años al momento del diagnóstico de la LLA
- Uso de dosis bajas de leucovorina de rescate
- Administración intratecal y asociación con irradiación craneal
- Ciertos polimorfismos genéticos

La fisiopatología de la neurotoxicidad por MTX es multifactorial, aunque aún no se conoce bien el mecanismo. Uno sería el efecto anti-metabolito del MTX, el cual genera alteración en la síntesis de proteínas y lípidos de la mielina, que provoca inhibición del recambio de mielina y leucoencefalopatía; deficiencia de S-adenosilmetionina, molécula importante para mantener la mielina, lo que causa desmielinización; déficit de folato, con aumento en los niveles de homocisteína, la cual tiene un efecto tóxico directo en el endotelio vascular. Por otro lado, el MTX promueve la liberación y consecuente aumento de adenosina, que modifica la liberación de neurotransmisores y disminuyendo la conexión neuronal. Por último, se sugiere que ciertos polimorfismos genéticos pueden contribuir a la neurotoxicidad inducida por MTX, los descriptos son variantes en GSTPI, MTHFR y SHMT1<sup>5,7</sup>.

La neurotoxicidad por MTX tiene un espectro clínico amplio, con aparición aguda (en las primeras 24 horas tras la administración del fármaco), subaguda (a partir de las 48 horas hasta semanas después de la administración) o crónica (a partir de meses o años después de la administración) y pueden cursar en forma subclínica o, por el contrario, evolucionar a una encefalopatía progresiva y grave. En la Tabla 2 se describen las tres formas clínicas de neurotoxicidad por metrotexato<sup>7,8,9,10</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la neurotoxicidad por MTX se correlacionan frecuentemente con una leucoencefalopatía (anomalías en la sustancia blanca), que puede ser transitoria o persistente, evidenciable por TAC y RMN<sup>5,7,9</sup>. La RMN cerebral es la neuroimagen de elección para su diagnóstico; se observa hiperintensidad de la sustancia blanca en T2 y en FLAIR<sup>8,9</sup>. Aunque la leucoencefalopatía no reviste gran extensión en la mayoría de los pacientes, ha sido descrita una forma necrotizante difusa que puede ser mortal<sup>5</sup>. La mayoría de estos cambios son transitorios y desaparecen a los 12-24 meses, con neuroimagen negativa<sup>7</sup>. Según la bibliografía presente hasta la fecha, el riesgo de recurrencia con futuras exposiciones es bajo

**Tabla 2. Formas clínicas de neurotoxicidad secundaria a metrotexato**

Aguda	Sobreaguda	Crónica
• Primeras 48 horas	• Días a semanas	• Meses o años
• En un 3 a 15% de los pacientes con altas dosis	• 3,8 a 19%	• Cambios en la personalidad
• Somnolencia, confusión y convulsiones	• "Síndrome de apoplejía": hemiparesia, afasia, ataxia, convulsión, confusión, alteraciones afectivas (semeja a un accidente vascular agudo)	• Deterioro cognitivo
• Aracnoiditis aguda (vómito, cefalea y mareo)	• Náuseas, visión borrosa, parálisis pseudobulbar, letargia, somnolencia,	• Convulsiones
• Reversible	• Mielopatía	• Cuadriparesia espástica
	• Reviste gravedad, pero es reversible	• Variable en intensidad, puede ser progresiva

**Tabla 3. Categorías de causalidad de OMS**

Categorías de causalidad de la OMS	
<b>Definida</b>	Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento requiere ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente
<b>Probable</b>	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamentos o sustancias y que al retirar el medicamento presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición
<b>Posible</b>	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara
<b>No Relacionada</b>	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente o por otros medicamentos o sustancias
<b>Condicional</b>	La secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento implicado. También es un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada o los datos adicionales están bajo examen
<b>Desestimada</b>	Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria y que no puede ser verificada o completada en sus datos

y no justifica suspender la medicación en ciclos posteriores<sup>5, 6, 10</sup>.

Bhojwani y colaboradores<sup>5</sup> realizaron un estudio en 369 niños con LLA tratados con cinco ciclos de MTX en dosis altas y con 13 a 25 dosis de terapia triple IT, 3.8% pacientes desarrollaron neurotoxicidad por MTX. Se halló leucoencefalopatía en 20,6% de los pacientes asintomáticos y en todos los sintomáticos, la cual persistió hasta el final del tratamiento en el 74% de los asintomáticos y en el 58% de los sintomáticos. Concluyen que todos los pacientes sintomáticos y uno de cada cinco pacientes asintomáticos desarrollarán esta alteración y que puede persistir hasta el final del tratamiento.

En el caso de los pacientes presentados,

se realizaron diferentes exámenes complementarios para descartar otras causas de neurotoxicidad (infecciosas, vasculares o tumorales), hallándose el diagnóstico de neurotoxicidad por MTX. El diagnóstico de los RAM, resorte de la Farmacovigilancia, requiere de una alta sospecha por parte del personal de salud y se debe excluir otras causas en forma concomitante. Para evaluar la causalidad del evento clínico y una RAM se realiza un análisis de la imputabilidad y de la evaluación de la relación entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción adversa, para lo cual se utiliza la categoría de causalidad de la OMS 1, 2 (Tabla 3). En los casos presentados la categoría correspondió a Definida.

## Conclusiones

El MTX puede producir efectos adversos en el SNC en forma aguda, subaguda o tardía; su neurotoxicidad es frecuentemente transitoria y la mayoría de los pacientes pueden recibirlo nuevamente, sin recurrencia de síntomas agudos o subagudos.

Destacamos la importancia de reportar las reacciones adversas y otros problemas relacionados con los medicamentos. Es imprescindible integrar la farmacovigilancia en nuestra actividad diaria e incluir a las RAM dentro de los diagnósticos diferenciales para indicar el tratamiento adecuado y mejorar la seguridad del paciente.

## Referencias

1. World Health Organization. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Why health professionals need to take action. Geneva 2002. WHO/EDM/QSM/2002.2
2. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición N° 5358/2012. Buenas prácticas de farmacovigilancia. versión octubre 2022. [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/consideraciones\\_sobre\\_disposicion\\_anmat\\_5358\\_12\\_-\\_version\\_ocutbre\\_2022.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/consideraciones_sobre_disposicion_anmat_5358_12_-_version_ocutbre_2022.pdf)
3. Traversi L, Bolaños R. Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):34-40.
4. Athie J. Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. Gaceta Mexicana de Oncología. 2015; 14(2):71-4. DOI:10.1016/j.gamo.2015.06.012
5. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014 Mar 20;32(9):949-59. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24550419; PMCID: PMC3948096.
6. Marín F, Astorquiza L, Font D, Palmieri F, Cheistwer A. Encefalopatía subaguda reversible por metotrexato: notificación de un caso pediátrico. Arch Argent Pediatr 2021;119(5):e550-e553.
7. García-Puig M, Fons-Estupiña MC, Rives-Solà S, Berruco-Moreno R, Cruz-Martínez O, Campistol J. Neurotoxicidad por metotrexato en pacientes pediátricos. Descripción de los síntomas clínicos y hallazgos neurorradiológicos. Rev Neurol 2012; 54: 712-8.
8. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, et al. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer 2008. Ann Oncol 19:178-184.
9. Galeana de la Rosa JE, Cruz-Cardona A, Martínez-Aguilar J, de Jesús Cupul-Flores L, de Jesús Rodríguez-Rivero C. Neurotoxicidad subaguda por metotrexato y uso de dextrometorfano. Reporte de caso. Revista Salud Quintana Roo 2017; 10 (37): 23-6.
10. Bond J, Hough R, Moppett J, Vora A, et al. 'Stroke-like syndrome' caused by intrathecal methotrexate in patients treated during the UKALL 2003 trial. Leukemia. 2013; 27(4):954-6. doi: 10.1038/leu.2012.328.