



**UNIVERSIDAD DEL SURESTE  
CAMPUS TUXTLA GUTIERREZ CHIS.**

**GINECOLOGIA  
TERCERA UNIDAD**

**TEMA:  
EFFECTOS ADVERSOS DEL METOTREXATO**

**ALUMNO:  
ANGEL GERARDO VALDEZ CUXIM**

**DOCENTE:  
DR. LUIS IGNACIO GAYOSSO**

**SEXTO SEMESTRE**

**MEDICINA HUMANA**

## **EFFECTOS ADVERSOS DEL METOTREXATO**

El metotrexato se describió como medicamento en 1946 y fue usado por primera vez en el tratamiento de una enfermedad humana en 1948. El metotrexato es un antagonista del ácido fólico, usado inicialmente como agente quimioterápico en las neoplasias hematológicas (principalmente leucemias). Posteriormente empezó a utilizarse con buenos resultados por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.

El metotrexato es un análogo de los folatos. Compete con el ácido fólico y con el folato sérico para penetrar en la célula. Una vez en el interior, la enzima folato-poliglutamasa sintasa transforma al metotrexato en poliglutamatos, metabolitos de larga vida media, causantes de su actividad antifolato y de sus efectos citotóxicos. Intracelularmente, el metotrexato y sus metabolitos inhiben diferentes enzimas dependientes de folatos (principalmente la dihidrofolato reductasa, enzima que interviene en la síntesis de purinas y pirimidinas, necesarias para la formación de ARN y ADN), así como la conversión de homocisteína a metionina.

El metotrexato ha sido el agente terapéutico más utilizado en la modificación del curso de enfermedades inflamatorias crónicas, tanto articulares como intestinales en los últimos 20 años. Las vías de administración utilizadas son la oral, subcutánea (mayor disponibilidad y eficacia) y la intramuscular, actualmente en desuso. Las guías de práctica clínica muestran preferencia por la vía oral, cambiando a subcutánea en casos de respuesta inadecuada o intolerancia.

### **Toxicidad pulmonar**

La toxicidad pulmonar normalmente ocurre después de semanas o meses de tratamiento con metotrexato a dosis bajas, pero también puede ocurrir tras el uso relativamente corto de dosis elevadas por vía intravenosa o intratecal.

La frecuencia exacta con la que la toxicidad pulmonar asociada a metotrexato aparece es difícil de valorar, ya que muchos estudios han incluido pacientes que estaban recibiendo otros fármacos citotóxicos, pacientes con procesos infecciosos o pacientes con enfermedades subyacentes con afección pleural o pulmonar.

Se presenta entre el 0,3 y el 7,5 % de los pacientes recogidos en diferentes series, mayoritariamente pacientes con artritis reumatoide, aunque también se ha observado en enfermos tratados con metotrexato por leucemia, cirrosis biliar primaria, neoplasias sólidas, psoriasis, linfomas, polimiositis y artritis crónica juvenil, entre otras

Existe común acuerdo en que la hipersensibilidad al fármaco es probablemente el mecanismo patogénico en la neumonitis por metotrexato; sin embargo, también se ha postulado la posibilidad de un efecto tóxico directo sobre el pulmón. A favor del mecanismo de hipersensibilidad están los hallazgos de las biopsias pulmonares, que muestran neumonitis intersticial, bronquiolitis y formación de granulomas; en el lavado broncoalveolar se aprecia una alveolitis linfocitaria, aumento de eosinófilos e incremento del cociente CD4/CD8. La aparición de fiebre, eosinofilia y la respuesta a los corticoides sustentan esta hipótesis

Algunos autores prefieren considerarlo una reacción de idiosincrasia y no de hipersensibilidad, ya que en algunos casos de neumonitis por metotrexato se ha reintroducido el fármaco tras la resolución del cuadro sin reaparición de la complicación pulmonar. El efecto tóxico directo del metotrexato se explicaría por la acumulación de este fármaco en el parénquima pulmonar, pero el hecho de que no exista ninguna relación de la neumonitis con la dosis acumulada de metotrexato va en contra de esta hipótesis. Por último, a favor de una patogenia inmunitaria, se ha detectado un factor inhibidor leucocitario en el suero de pacientes que han desarrollado neumonitis por metotrexato, factor que no tienen los enfermos tratados con metotrexato sin toxicidad pulmonar o en la población control.

## **Toxicidad hepática**

La inhibición de la dihidrofolato reductasa interfiere el paso de homocisteína a metionina, provocando un exceso de homocisteína que puede producir lesión hepática por varios mecanismos, que incluyen la sensibilización de la célula al efecto citotóxico de agentes o situaciones que inducen estrés oxidativo. En un contexto de estrés oxidativo del retículo endoplásmico, la acumulación de proteínas erróneamente almacenadas debido a la disrupción de anillos disulfuro puede inducir la activación de factores de transcripción, entre ellos la proteína reguladora de esteroides, causante de la síntesis de lípidos para generación de las membranas del retículo endoplásmico, lo que resulta en esteatosis hepática, y además de forma directa puede inducir apoptosis

A dosis bajas y mantenidas en el tiempo, como las utilizadas en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal, produce alteraciones hepáticas que van desde anormalidades analíticas (elevación de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina) hasta hepatopatía crónica, fibrosis y cirrosis. También se han descrito casos de fallo hepático fulminante.

La toxicidad hepática depende de la dosis y de la frecuencia de la administración. Los estudios iniciales estimaban frecuencias elevadas (entre el 11 y el 26 %) de cirrosis en pacientes con psoriasis que recibían largos tratamientos con el compuesto<sup>28</sup>, lo que justificaría la realización de biopsias hepáticas seriadas. Sin embargo, tras un mejor conocimiento de los factores de riesgo y una mayor optimización de la dosis, recientemente se ha reportado que la incidencia de esta reacción adversa hepática es inferior (entre el 0 y el 10 %)

Se han descrito en pacientes aumentos transitorios de las transaminasas dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad con una frecuencia del 13-20 %. En el caso de un aumento constante de las enzimas hepáticas, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

## **Toxicidad hematológica**

El metotrexato puede inhibir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia. El metotrexato deberá administrarse con cuidado en los pacientes con neoplasias malignas y factores subyacentes que afectan a la hematopoyesis. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, únicamente deberá administrarse tratamiento con metotrexato si los posibles beneficios superan el riesgo de mielosupresión.

En los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, la prevalencia de la toxicidad hematológica, incluyendo neutropenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica y pancitopenia, se estima en un 3 %. La neutropenia suele alcanzar su efecto máximo a los 4-10 días, recuperándose entre los días 14-21. La trombocitopenia alcanza su máximo a los 5-13 días y la mayor disminución de la hemoglobina se observa después de 6-10 días. Raras veces se han comunicado casos de hipogammaglobulinemia después de un tratamiento con metotrexato.

El grado de pancitopenia, un efecto adverso que puede ser grave e impredecible, incluso a dosis bajas de metotrexato, puede ser subestimado. Aunque es una complicación infrecuente del tratamiento con metotrexato, en ocasiones puede llegar a ser fatal. En la mayoría de los casos es transitoria y se recupera tras la interrupción del fármaco, pero en algunos pacientes provoca pancitopenia grave e irreversible, que puede producir incluso la muerte. La mortalidad de la pancitopenia grave inducida por metotrexato es desconocida. En una serie de 25 casos, reportados por el Hospital Universitario de Norfolk y Norwich, se estimó en un 28 %.

La toxicidad del metotrexato puede ocurrir en ausencia de factores de riesgo identificables específicos, pero sí se ha visto que son varios los factores que pueden influir en su desarrollo, como pueden ser un bajo filtrado glomerular renal, la edad avanzada, la interacción con otros fármacos, un mal estado nutricional con hipoalbuminemia, que aumenten los niveles de fármaco libre en plasma, y la enfermedad hepática crónica oculta, por lo que hay que tenerlos en cuenta antes de iniciar metotrexato