

Efectos 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

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.

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 apoptosis²⁶. Finalmente, la homocisteína puede activar citocinas proinflamatorias, y el resultado de una amplia gama de efectos sobre la célula estrellada es la activación de ésta y la producción de colágeno.

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 anomalías 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. Roenigk et al

Es necesario investigar más para determinar si las pruebas bioquímicas hepáticas seriadas o el propéptido del colágeno tipo III son suficientes para detectar una

hepatotoxicidad. La evaluación debería hacerse caso por caso y diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo tales como antecedentes de consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, historia familiar de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad, historia de exposición significativa a medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o dosis acumulativas de 1,5 g o más.

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.

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