

“Efectos adversos del metotrexato”.

El metotrexato es un ácido débil que se elimina por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Cualquier alteración de la función renal se traduce en concentraciones plasmáticas por encima de valores umbrales durante más tiempo, aumentando la gravedad de los efectos adversos. La hidratación y la alcalinización urinaria previenen la precipitación del metotrexato y de su metabolito 7-hidroxi-metotrexato en los túbulos renales, favoreciendo su eliminación renal. El ácido fólico antagoniza la acción citotóxica del metotrexato a varios niveles: a) por inhibición competitiva con el metotrexato por la entrada dentro de la célula; b) por disminución de la poliglutamación del metotrexato por competición por la enzima folilpoliglutamato sintetasa; y c) por competición directa por la dihidrofolato reductasa, desplazando al metotrexato de su sitio de unión. La administración de sales biliares, carbón activado y resincolestiramina tiene por objeto secuestrar en el lumen gastrointestinal el metotrexato procedente del ciclo enterohepático para, de este modo, incrementar el aclaramiento total del metotrexato. Las técnicas de eliminación extracorpórea pueden ser útiles, tanto en el tratamiento del fallo renal como para las intoxicaciones de metotrexato. La hemoperfusión es la técnica más efectiva para conseguir reducir las concentraciones plasmáticas del fármaco. La hemodiálisis y la hemofiltración son técnicas habitualmente utilizadas en el tratamiento del fallo renal asociado a la intoxicación por metotrexato.

La toxicidad del metotrexato es dependiente de la dosis. Es por esto que se ve influenciada por factores que afecten su absorción, distribución y excreción. A dosis elevadas o bajas continuadas en el tiempo se pueden producir efectos graves como la neumonitis, hepatotoxicidad y mielosupresión y otras de carácter más leve como alteraciones gastrointestinales. Las reacciones adversas leves que se observan con mayor frecuencia son la estomatitis ulcerativa, náuseas-vómitos, molestias abdominales y reacciones cutáneas. Las náuseas y vómitos empeoran con las dosis altas y requieren una premedicación con antagonistas de la serotonina y corticosteroides. Aproximadamente el 10 % de los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide tratados con metotrexato experimentan este tipo de reacciones adversas. La estomatitis es también muy frecuente cuando se emplean dosis elevadas de metotrexato, apareciendo los síntomas a los 3-5 días de tratamiento. La estomatitis se presenta en un 20 % de los pacientes con enfermedades malignas tratados con metotrexato, pudiendo ser minimizada si se administran unas dosis

Nombre del alumno: Mussolini Macnealy Paz.

adecuadas de leucovorina. Otros efectos secundarios gastrointestinales incluyen gingivitis, glositis, faringitis, anorexia, diarrea, hematemesis, sangrado gastrointestinal incluyendo melena, perforación gastrointestinal, enteritis, y pancreatitis. Estas reacciones adversas digestivas pueden ser el factor limitante de las dosis a utilizar en un tratamiento oncológico. Dentro de los efectos adversos cutáneos pueden aparecer exantema, eritema, prurito, fotosensibilidad, hiperpigmentación de piel y uñas, vasculitis, herpes zoster, erupciones herpetiformes, urticaria, o trastornos en la cicatrización de las heridas.

“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. En una revisión de la literatura de neumonitis causadas por metotrexato, un 50 % de los casos apareció en pacientes tratados con metotrexato para la artritis reumatoide (2,5-15 mg semanales), un 20 % en pacientes durante el periodo de intensificación en leucemia (20-80 mg semanales) y el resto en pacientes tratados para otras enfermedades malignas (15-1400 mg semanales). 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. Desde la primera descripción en 1969, se han comunicado en la bibliografía anglosajona más de 200 casos en artritis reumatoide. La neumonitis es causa de retirada del fármaco en 1/108 pacientes-año, frente a 1/35 pacientes-año por alteración de la función hepática y 1/58 pacientes-año por causas hematológicas. La neumonitis aguda puede presentarse en cualquier momento del tratamiento, si bien es mucho más frecuente en el primer año, con independencia de la dosis pautaada, el tabaquismo y el sexo del paciente. Como factores de riesgo se han identificado la edad avanzada, manifestaciones extra articulares de artritis reumatoide, diabetes, hipoalbuminemia y creatinina elevada. Puede producirse tanto en pacientes en monoterapia como en tratamientos combinados o con antagonistas TNF- α asociado. Se han descrito diversas complicaciones pulmonares en los pacientes tratados con este antifolínico, con diferentes patrones clínicos, radiológicos e histológicos. El efecto tóxico más conocido del metotrexato sobre el

Nombre del alumno: Mussolini Macnealy Paz.

pulmón es la neumonitis, una complicación generalmente aguda y grave que precisa de la suspensión del fármaco para su resolución. El efecto crónico sobre el intersticio pulmonar es menos relevante y peor conocido.

“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. Realizaron en la década de 1970 una clasificación estandarizada del daño hepático asociado a metotrexato según los hallazgos histológicos que se sigue considerando útil. 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, lo que justificaría la

Nombre del alumno: Mussolini Macnealy Paz.

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 %). La relación entre el desarrollo y el grado de fibrosis con la dosis acumulada de metotrexato está bien establecida. La administración de dosis semanales superiores a 20 mg o la administración -actualmente abandonada- diaria o cada 48 h se asocian a mayor incidencia de cirrosis (3-26 %) que la administración de una dosis semanal máxima de 20 mg (0-4 %). En general, se aprecia un mayor riesgo de fibrosis hepática cuando la dosis acumulada es superior a 1,5 g, aunque en algunos estudios esta asociación no ha sido estadísticamente significativa y otros autores han puesto en cuestión este hecho. Los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de esta complicación son el abuso de alcohol, la existencia de enfermedades hepáticas previas (como hepatitis B y hepatitis C), la edad, la obesidad y la diabetes. Dado que el estrés del retículo endoplásmico puede ser un vínculo mecanístico entre obesidad, resistencia insulínica y diabetes de tipo 2 y que esta alteración podría subyacer en la lesión hepática por alcohol y en la interacción entre consumo de alcohol y hepatitis viral, se ha especulado con la posibilidad de que el metotrexato, al causar per se estrés del retículo endoplásmico, favorecería particularmente la lesión hepática en el contexto de otras situaciones que, asimismo, indujesen este estado, como obesidad, diabetes, consumo de alcohol o hepatitis crónica viral.

En el caso de los pacientes con psoriasis, la necesidad de la biopsia hepática, antes y durante el tratamiento, es un asunto controvertido. Recientemente, se ha puesto en cuestión la utilidad de la biopsia hepática en el manejo clínico (indicación y monitorización) de pacientes en tratamiento con metotrexato, dado que ninguno de una serie de 69 pacientes con psoriasis a los que se les realizaron biopsias durante el tratamiento desarrolló cirrosis en el período de 6 años analizado y en ningún caso los hallazgos histológicos obligaron a suspender el tratamiento. Actualmente la realización de biopsia hepática ha quedado desestimada, ya que los posibles beneficios quedan ampliamente superados por los riesgos potenciales para el paciente. 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. 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

Nombre del alumno: Mussolini Macnealy Paz.

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.

Nombre del alumno: Mussolini Macnealy Paz.