

Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica

Jesús Igualada Quintanilla^a, Gregorio Romero Candel^b y Francisco Tejada Cifuentes^c

^a Residente de Medicina Familiar y Comunitaria.

^b Residente de Farmacia Hospitalaria.

^c Farmacéutico de Atención Primaria.

Correspondencia:

Francisco Tejada Cifuentes.
Hospital General Universitario de Albacete. Farmacia de Atención Primaria. C/ Hermanos Falcó, 37. C.P. 02006 – Albacete (España).

Correo electrónico:

ftejada@sescam.jccm.es

Recibido el 8 de abril de 2016.

Aceptado para su publicación el 25 de julio de 2016.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



RESUMEN

Metotrexato ha sido durante años ampliamente utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades. El tratamiento con bajas dosis de metotrexato oral ha alcanzado gran aceptación para su uso en la artritis reumatoide debido a su eficacia y tolerabilidad. La toxicidad del metotrexato es la causa principal para la interrupción del tratamiento. Las complicaciones gastrointestinales son los efectos adversos más comunes del tratamiento con metotrexato oral a bajas dosis, seguido de la estomatitis, hepatotoxicidad, erupción cutánea, pérdida de cabello, toxicidad pulmonar y hematológica, aunque la pancitopenia es un efecto adverso raro de la terapia oral con bajas dosis. El factor de riesgo más importante para la toxicidad de metotrexato es la disminución de la función renal.

PLABRAS CLAVE: Metotrexato. Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos. Artritis Reumatoide.

ABSTRACT

Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica.

Methotrexate has been widely used for many years in the treatment of a variety of diseases. Low-dose oral methotrexate therapy has gained wide acceptance for its use in rheumatoid arthritis because of its efficacy and tolerability. The toxicity of methotrexate is the main reason for cessation of treatment. Gastrointestinal complications are the most common adverse effects of low-dose oral methotrexate therapy, followed by stomatitis, hepatotoxicity, skin rash, hair loss, pulmonary and haematological toxicity, although pancytopenia is a rare adverse effect of low-dose oral methotrexate therapy. The most important risk factor for methotrexate toxicity is impaired renal function.

KEY WORDS: Methotrexate. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Arthritis, Rheumatoid.

INTRODUCCIÓN

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 intestinal¹. En la tabla 1 se recogen las indicaciones actuales del metotrexato². El metotrexato es un análogo de los folatos. Compite con el ácido folínico 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 citotóxicos³. 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)⁴, así como la conversión de homocisteína a metionina.

El metotrexato ha sido el agente terapéutico más utilizado en la modificación

-
- Artritis reumatoide activa, moderada o grave.
-
- Artritis idiopática juvenil en las formas poliartriticas, activas y graves.
-
- Enfermedad de Crohn.
-
- Psoriasis y artritis psoriásica.
-
- Síndrome de Reiter.
-
- Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de médula ósea.
-
- Neoplasias: el metotrexato se utiliza como tratamiento de mantenimiento frente a la leucemia linfoblástica aguda infantil. Otros usos comprenden el coriocarcinoma, los linfomas no hodgkinianos y varios tumores sólidos. El metotrexato se utiliza por vía intratecal para la profilaxis de las lesiones del sistema nervioso central en la leucemia linfoblástica aguda infantil y como tratamiento del cáncer o linfomas meníngeos establecidos.
-

Tabla 1. Indicaciones actuales de metotrexato

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.

En la década de los ochenta del pasado siglo se afianzaron los conocimientos de la farmacocinética y seguridad en el manejo del fármaco. Las directrices para la utilización correcta del metotrexato y la prevención de la toxicidad hepática están bien establecidas desde hace tiempo⁵. Por el contrario, aunque en la década de los noventa del pasado siglo proliferaron las comunicaciones que hacían referencia a la toxicidad pulmonar, no hay consenso en las medidas a realizar en la prevención de la neumonitis.

Las concentraciones plasmáticas de metotrexato suponen el mejor valor predictivo de su toxicidad y probablemente también de su eficacia. La monitorización del metotrexato, una práctica clínica habitual para identificar pacientes de riesgo, ajustar dosis de ácido fólico y establecer otras medidas correctoras, ha logrado reducir la incidencia de efectos adversos graves, así como del número de muertes debidas a altas concentraciones de metotrexato⁶⁻⁸. Otra forma de monitorizar la toxicidad, especialmente hematológica y hepática, es con controles analíticos tanto de función hepática como hemograma, prestando especial atención al aumento del volumen corpuscular medio de los hematíes, que es un indicador precoz de toxicidad.

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 renal⁸.

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 unión⁹.

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 metotrexato¹⁰.

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 corticosteroides². Aproximadamente el 10 % de los pacientes con psoriasis o artritis reumatoide tratados con metotrexato experimentan este tipo de reacciones adversas⁶.

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 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 intratecal¹¹. 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)¹².

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 series¹³, 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 otras¹². 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 hematológicas¹⁴.

La neumonitis aguda puede presentarse en cualquier momento del tratamiento, si bien es mucho más frecuente en el primer año¹¹, con independencia de la dosis pautaada, el tabaquismo y el sexo del paciente. Como factores de riesgo se han identificado la edad avanzada, manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide, diabetes, hipoproteinemia 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 (tabla 2), con diferentes patrones clínicos, radiológicos e histológicos. El efecto tóxico más conocido del metotrexato sobre el 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.

Patogenia

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 hipótesis¹⁵. 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 control¹⁶.

Diagnóstico

Es difícil identificar un patrón histológico o radiológico específico de los efectos del metotrexato en el intersticio pulmonar, ya que dentro de la enfermedad intersticial inducida por drogas se pueden encontrar patrones como: 1) neumonía intersticial usual, 2) neumonía intersticial no específica celular, 3) infiltrados pulmonares y eosinofilia, 4) neumonía intersticial linfocítica, 5) neumonía intersticial descamativa, 6) reacción granulomatosa, o 7) un patrón de neumonía organizada criptogénica. Si hay daño a nivel alveolar podemos encontrar: 1) edema, 2) hemorragia con o sin inflamación de los capilares, 3) neumonía intersticial descamativa y 4) daño alveolar difuso¹⁷.

Los hallazgos histopatológicos más encontrados son: inflamación intersticial y fibrosis; además de células gigantes, eosinófilos, hiperplasia de los neumocitos tipo II, formación de granulomas y membrana hialina¹².

Con el uso específico de metotrexato se han observado hallazgos histológicos y radiológicos como¹⁸:

- Enfermedad intersticial pulmonar aguda.
- Enfermedad intersticial pulmonar subaguda.
- Infiltrados pulmonares y eosinofilia.
- Enfermedad granulomatosa intersticial.
- Edema pulmonar.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda progresiva.
- Hemorragia alveolar difusa.
- Infecciones oportunistas.

Criterios diagnósticos

Los criterios para establecer el diagnóstico de neumonitis por metotrexato no son universales y han ido modificándose en los últimos años. Searle y McKendry¹⁹ establecieron en 1987 los primeros criterios (tabla 3). Los criterios de Alarcón²⁰ son una modificación de los anteriores y contemplan la presencia de criterios mayores y menores (tabla 4).

Los criterios modificados de Carson et al.²¹ son menos concretos, si bien reúnen los mismos conceptos: a) exposición al metotrexato en las 4 semanas previas a la clínica pulmonar; b) exclusión de infección o de otra afección pulmonar; c) nuevos infiltrados o infiltrados cambiantes en la radiología; d) curso clínico compatible con reacción de hipersensibilidad, y e) anatomía patológica compatible con toxicidad farmacológica.

Además de la neumonitis por metotrexato, existen otras complicaciones pulmonares poco frecuentes. Los nódulos pulmonares son característicos de la

-
- Neumonitis aguda.

 - Fibrosis intersticial.

 - Nodulosis pulmonar.

 - Linfoma.

 - Edema pulmonar no cardiogénico.

Tabla 2. Formas de toxicidad pulmonar asociadas a metotrexato

1.	Disnea de menos de ocho semanas de evolución.
2.	Taquipnea mayor a 28 respiraciones por minuto y tos no productiva.
3.	Fiebre mayor a 38°C.
4.	Saturación arterial de oxígeno menor al 90% respirando aire ambiente.
5.	Leucocitos en sangre < 15.000 / mm ³ .
6.	Informe histopatológico de neumonitis por hipersensibilidad sin evidencia de proceso infeccioso agregado.
7.	Cultivo de sangre y esputo negativos.
8.	Patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria y capacidad de difusión disminuida.
9.	Infiltrados alveolares o intersticiales en la radiografía de tórax.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Searles y McKendry (modificado de la referencia 19)

Criterios mayores	
1.	Neumonitis por hipersensibilidad por histopatología, sin evidencia de organismos patógenos.
2.	Infiltrados radiológicos intersticiales o alveolares.
3.	Hemocultivos y cultivo de esputo negativos.
Criterios menores	
1.	Disnea de menos de ocho semanas de evolución.
2.	Tos seca.
3.	Saturación basal de oxígeno < 90%.
4.	DLCO < 70% del teórico.
5.	Leucocitos < 15.000 / mm ³ .

Tabla 4. Criterios diagnósticos de Alarcón (modificado de la referencia 20)

afectación pulmonar de la artritis reumatoide, pero además se ha descrito su aparición en algunos pacientes tratados con metotrexato, al igual que puede incrementarse la nodulosis subcutánea²². El derrame o engrosamiento pleural puede apreciarse en un 6 % de los pacientes con toxicidad pulmonar por metotrexato, asociado habitualmente a otras manifestaciones clínico-radiológicas. También se ha descrito un caso de linfoma pulmonar en un paciente con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato a dosis bajas durante 5 años y se postula su relación con la infección latente por el virus de Epstein-Barr²³. Otro efecto poco frecuente es el edema pulmonar no cardiogénico, que se ha visto con mayor frecuencia en las dosis altas utilizadas en oncología, pero que también se ha descrito con dosis bajas del fármaco²⁴. Es una situación infrecuente que conviene recordar, pues se resuelve rápidamente con la suspensión del fármaco y el tratamiento deplectivo.

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 oxidativo²⁵. 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 estre-

llada 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 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. Roenigk et al.²⁷ 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 compuesto²⁸, 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 %)²⁹.

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 g³⁰, aunque en algunos estudios esta asociación no ha sido estadísticamente significativa³¹ y otros autores han puesto en cuestión este hecho³². 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 diabetes³³. Dado que el estrés del retículo endoplásmico puede ser un vínculo mecanístico entre obesidad, resistencia insulínica y diabetes de tipo 2^{34,35} y que esta alteración podría subyacer en la lesión hepática por alcohol y en la interacción entre consumo de alcohol y hepatitis viral³⁶, 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 hepi-

tis crónica viral³⁷.

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 tratamiento³⁸. 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 péptido 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 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 %^{39,40}. 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 muerte⁴⁰. 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 %⁴¹.

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^{40,41}.

BIBLIOGRAFÍA

- Te HS, Schiano TD, Khuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95 (11): 3150-6.
- Ficha técnica de metotrexato Wyeth®. Agencia Española de Medicamentos. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57416/FT_57416.pdf (acceso abril 2016).
- Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res*. 2002; 4 (4): 266-73.
- Cronstein BN. Low-dose methotrexate: A mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev*. 2005; 57 (2): 163-72.
- Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum*. 1994; 37 (3): 316-28.
- Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol* 1994; 12 (8): 1667-72.
- Wall AM, Gajjar A, Link A, Mahmoud H, Pui CH, Relling MV. Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14 (2): 221-5.
- Winter's ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. 3ª ed. San Francisco; 1996.
- Borsi JD, Sagen E, Romslo I, Moe PJ. Rescue after intermediate and high-dose methotrexate: background, rationale and current practice. *Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 7 (4): 347-63.
- Kepka L, De Lassence A, Ribrag V, Gachot B, Blot F, Theodore C et al. Successful rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity and acute renal failure. *Leuk Lymphoma* 1998; 29 (1-2): 205-9.
- Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakian MV, Macaluso M, Cannon GW et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum*. 1997; 40 (10): 1829-37.
- Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000; 15 (2): 373-81.
- Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC, Atchinson MH, Leslie AL, Cook NJ et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol*. 1994; 21 (1): 51-4.
- Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004; 43 (2): 143-7.
- Barrera P, Laan RF, Van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53 (7): 434-9.
- Akoun GM, Gauthier-Rahman S, Mayaud CM, Touboul JL, Denis MF. Leukocyte migration inhibition in methotrexate-induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest*. 1987; 91 (1): 96-9.
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71 (4): 301-326.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (12): 580-600.
- Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and review of the literature. *J Rheumatol*. 1987; 14 (6): 1164-71.
- Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med*. 1997; 127 (5): 356-64.

21. Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, Ward JR, Clegg DO. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin Arthritis Rheum.* 1987; 16 (3): 186-95.
22. Gotsman I, Goral A, Nusair S. Secondary spontaneous pneumothorax in a patient with pulmonary rheumatoid nodules during treatment with methotrexate. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40 (3): 350-1.
23. Ebeo CT, Girish MR, Byrd RP, Roy TM, Mehta JB. Methotrexate-induced pulmonary lymphoma. *Chest.* 2003; 123 (6): 2150-3.
24. Iikuni N, Iwami S, Kasai S, Tokuda H. Noncardiogenic pulmonary edema in low-dose oral methotrexate therapy. *Intern Med.* 2004; 43 (9): 846-51.
25. Mato JM, Lu SC. Homocysteine, the bad thiol. *Hepatology.* 2005; 41 (5): 976-9.
26. Ji C, Kaplowitz N. Betaine decreases hyperhomocysteinemia, endoplasmic reticulum stress, and liver injury in alcohol-fed mice. *Gastroenterology.* 2003; 124 (5): 1488-99.
27. Roenigk HH Jr, Maibach HI, Weinstein GP. Methotrexate therapy for psoriasis: Guideline revisions. *Arch Dermatol.* 1973; 108 (1): 35.
28. Dahl MG, Gregory MM, Scheuer PJ. Liver damage due methotrexate in patients with psoriasis. *Br Med J.* 1971; 1 (5750): 625-30.
29. Boffa MJ, Chalmers RJ, Haboubi NY, Shomaf M, Mitchell DM. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: A reappraisal. *Br J Dermatol.* 1995; 133 (5): 774-8.
30. Aberra FN, Lichtenstein GR. Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21 (4): 307-19.
31. Ashton RE, Millward-Sadler GH, White JE. Complications in methotrexate treatment of psoriasis with particular reference to liver fibrosis. *J Invest Dermatol.* 1982; 79 (4): 229-32.
32. Tang H, Neuberger J. Review article: methotrexate in gastroenterology – dangerous villain or simply misunderstood? *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10 (6): 851-8.
33. Kaplowitz N, DeLeve LD. Drug-induced liver disease. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003.
34. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007; 46 (6): 1111-8.
35. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science.* 2006; 313 (5790): 1137-40.
36. Ji C, Kaplowitz N. ER stress: can the liver cope? *J Hepatol.* 2006; 45 (2): 321-33.
37. Aithal GP. Dangerous liaisons: drug, host and the environment. *J Hepatol.* 2007; 46 (6): 995-8.
38. Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19 (4): 391-9.
39. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. *Clin Rheumatol.* 2007; 26 (1): 84-7.
40. Gutiérrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (2): 272-6.
41. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44 (8): 1051-5.