

Hospital Prov. General Docente, Dr. Antonio Luaces Iraola, Ciego de Ávila

Efectos adversos tras el uso parenteral del Metotrexate

DR. EDUARDO D. EXPÓSITO GARCÍA*, **DR. TOMÁS CRUZ PÉREZ***, **DR. CARLOS M. BARROSO LÓPEZ***, **DR. TOMÁS RODRÍGUEZ MARTÍN****

* Especialista en Medicina General Integral, Especialista de 1er. Grado en Reumatología

** Especialista de 1er. Grado en Medicina Interna

INTRODUCCIÓN

El metotrexate (MTX) es un citostático que ha ganado amplia aceptación en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades reumáticas (1). El medicamento es un antagonista del ácido fólico. Este debe ser reducido en el organismo a ácido dihidrofólico y tetrahidrofólico. El MTX posee una gran afinidad por la enzima dihidrofolato reductasa, de forma tal que su acción altera la reducción del ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico y la donación de una parte de la molécula para la síntesis de nucleótidos purínicos. Por tanto, inhibe la síntesis de ARN y ADN necesarios para la proliferación celular, como ocurre en la sinovitis reumatoidea (1, 2, 3).

Diversos efectos adversos son atribuidos a su uso (2, 4, 5, 6). Pueden aparecer síntomas generales, como fatiga, mareos, fiebre y pérdida de peso. Los síntomas gastrointestinales reportados son: anorexia, dolor abdominal, náusea, diarreas, estomatitis o mucositis (7). En piel se puede encontrar rash, urticaria o alopecia (8). Hematológicamente destacan macrocitosis, leucopenia y pancitopenia. La toxicidad pulmonar puede ir desde una enfermedad pulmonar

inmunoalérgica, bronquitis o neumonía (1), reportándose algunos casos de infección por gérmenes oportunistas entre ellos el *Pneumocysti Carinii* (9). La toxicidad hepática se manifiesta por fibrosis o incremento de las enzimas hepáticas (1, 2, 5, 8, 10). En el aparato genitourinario se describen algunos casos con proteinuria.

Algo más de cinco años de experiencia en el uso del MTX en nuestro departamento, nos motivó conocer las reacciones adversas que surgen con su uso en nuestros pacientes.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de cinco años de duración (mayo 1995-mayo 2000), de 79 pacientes tratados con dosis de MTX intramuscular semanalmente.

Excluimos del estudio a 16 enfermos que fueron inconstantes en el cumplimiento del tratamiento (TTO); ocho pacientes con TTO de menos de dos meses de duración y cuatro pacientes que dejaron de acudir a consulta.

Nuestra muestra quedó conformada por 51 pacientes: 44 AR (nueve seropositivas y 35 seronegativas), una esclerosis sistémica progresiva, dos espondilitis anquilopoyética, 3 artritis

psoriásica y un reumatismo palindrómico; con una edad promedio de 52.3 años (rango entre 23 y 86 años), 41 del sexo femenino y 10 del masculino. A estos enfermos se le administró una dosis semanal de MTX intramuscular, que oscilaba entre 7.5 y 12.5 mg (x=9.5 mg).

Se determinó la dosis acumulativa total durante la realización de este estudio.

Todos fueron interrogados y examinados clínicamente antes de cada inyección, en busca de efectos adversos al medicamento, tales como síntomas generales (astenia, pérdida de peso, fatiga, mareo); trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal); alteraciones dérmicas (rash, prurito, alopecia); toxicidad pulmonar (tos, disnea, hemoptisis) y hepática (dispepsia, flatulencia, diarreas, más

íctero, hepatomegalia o biopsia, mostrando fibrosis hepática); siempre teniendo en cuenta una relación de causa-efecto, y que al menos aparecieran en más de una ocasión durante el periodo observacional.

Cada cuatro o seis semanas se indicaron pruebas de laboratorio: Hb, Hto, leucograma, lámina periférica (si anemia), plaquetas, cituria, TGP, fosfatasa alcalina, creatinina, pruebas funcionales respiratorias (PFR) en 14 casos, a un paciente sintomático respiratorio se le realizó rayos X de tórax. El ultrasonido diagnóstico de hígado y vías biliares se le indicó a seis enfermos. Ningún paciente fue sometido a biopsia hepática.

Se clasificaron los efectos adversos en mayores y menores, como sigue:

EFFECTOS ADVERSOS MAYORES	EFFECTOS ADVERSOS MENORES
1. Anemia macrocítica con Hb en o < 90 g/l	1. Fatiga
2. Leucopenia en o < 3.8 x 10 ⁹ /l	2. Anorexia
3. Trombocitopenia en o < 100 x 10 ⁹ /l	3. Mareos
4. TGP en o > 24 UI en 2 ó más ocasiones o persistentemente elevada	4. Náuseas
5. Toxicidad pulmonar (tos, disnea, hemoptisis, enfermedad inmunoalérgica pulmonar, bronquitis, neumonía)	5. Diarrea
6. Toxicidad renal (albuminuria > 1.5 g/24 h, cilindruria o hematuria)	6. Estomatitis
7. Toxicidad hepática (dispepsia, flatulencia, diarreas, acompañado de íctero, hepatomegalia o biopsia, mostrando fibrosis hepática)	7. Rash-prurito
	8. Anemia macrocítica con Hb > 90 g/l
	9. Leucopenia > 3.8 x 10 ⁹ /l
	10. Trombocitopenia > 100 x 10 ⁹ /l
	11. TGP elevada < 24 UI en 2 ó más ocasiones

Se establecieron criterios de salida temporal y definitiva del TTO que relacionamos a continuación:

CRITERIOS DE SALIDA	CRITERIOS DE SALIDA
1. Estomatitis	1. Estomatitis a repetición
2. Rash	2. Rash persistente acompañado o no de prurito
3. Anemia macrocítica (Hb > 90 g/l)	3. Anemia macrocítica con Hb en o < 90 g/l
4. Leucopenia > 3.8 x 10 ⁹ /l	4. Leucopenia en 0< 3.8 x 10 ⁹ g/l
5. Trombocitopenia > 100 x 10 ⁹ /l	5. Trombocitopenia en 0< 100 x 10 ⁹ /l
6. TGP elevada > 12 UI en cualquier ocasión	6. TGP persistentemente elevada o > 24 UI en una ocasión
	7. Toxicidad pulmonar
	8. Toxicidad renal
	9. Toxicidad hepática

Se consideró como salida temporal los casos suspendidos del TTO por menos de 15 días. Todos los datos fueron recogidos en una encuesta (Anexo 1) y procesados estadísticamente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla #1 se puede apreciar la distribución por grupo de edades y sexo.

Tabla #1. Pacientes con TTO con MTX según sexo y grupos de edades. Hosp. Prov. Antonio Luaces Iraola. Mayo 1995-mayo 2000.

GRUPOS DE EDADES (Años)	SEXO				TOTAL	%
	F	%	M	%		
20 a 29	1	1.9	1	1.9	2	3.9
30 a 39	6	11.7	2	3.9	8	15.6
40 a 49	11	21.5	2	3.9	13	25.4
50 a 59	12	23.5	3	5.8	15	29.4
60 ó más	11	21.5	2	3.9	13	25.4
TOTAL	41	80.3	10	19.4	51	100

Como se puede apreciar, la mayor cantidad de pacientes son del sexo femenino (80.3%). En la muestra predominaron los enfermos del grupo entre 50 y 59 años (29.4%).

La tabla No. 2 relaciona los pacientes con efectos adversos al medicamento y los grupos de edades.

Tabla #2. Pacientes con efectos adversos al MTX y grupos de edades.

GRUPOS DE EDADES	PTES. TRATADOS	PTES. CON E. ADVERSOS	%
20 a 29	2	2	3.9
30 a 39	8	5	9.8
40 a 49	13	10	19.6
50 a 59	15	6	11.7
60 o más	13	11	21.5
TOTAL	51	34	66.6

El 66.6% de la muestra (34 pacientes) tuvo algún efecto adverso durante el periodo de observación. Como se puede apreciar, los efectos adversos fueron más frecuentes en personas de más de 60 años, apareciendo en 11 enfermos (21.5%), en los que pudiera existir una disminución de la excreción urinaria y biliar del medicamento.

La tabla #3 muestra la distribución de los efectos adversos menores y mayores con los grupos de edades.

Tabla #3. Relación de los efectos adversos menores y mayores con los grupos de edades.

GRUPOS DE EDADES	E.ADV. MENORES	%	E. ADV MAYORES	%
20 a 29	3	4.6	0	0
30 a 39	11	7.1	0	0
40 a 49	17	26.5	3	30
50 a 59	15	23.4	3	30
60 ó más	18	28.1	4	40
TOTAL	64	100	10	100

En esta tabla se demuestra que tanto las reacciones adversas menores como mayores se incrementaron con la edad.

La tabla #4 relaciona los pacientes con efectos adversos y la duración del TTO.

Tabla #4. Efectos adversos según duración del TTO.

TIEMPO DE TTO (Meses)	PTES. TRATADOS	PTES. CON E ADVERSOS	%
2-12	26	14	53.8
13-24	15	12	80
25-36	9	7	77.7
37-48	1	1	100
TOTAL	51	34	66.6

Tras el análisis de esta tabla, concluimos que existe una relación directa entre el tiempo de exposición al medicamento y la aparición de efectos adversos, de manera que mientras mayor es aquel, más frecuentemente surgen pacientes con reacciones adversas.

En la tabla#5 se distribuyen los efectos adversos menores y mayores y la duración del TTO.

Tabla #5. Efectos adversos menores y mayores según duración del TTO.

TIEMPO DE TTO. (Meses)	E. ADVERSOS MENORES	%	E. ADVERSOS MAYORES	%
2-12	19	29.6	1	10
13-24	22	34.3	3	30
25-36	23	35.9	4	40
37-48		-	2	20
TOTAL	64	100	10	100

En esta tabla podemos precisar cómo a medida que aumenta el tiempo de exposición a la droga, también se incrementa el número de efectos adversos, tanto menores como mayores.

En la tabla #6 observamos la distribución de los pacientes con efectos adversos y la dosis acumulativa de MTX.

Tabla #6. Dosis acumulativa del MTX (mg) y pacientes con efectos adversos.

	80-240		+240 -480	%	+480 -720	%	+720 -960	%	+960	%	Total	%
# Ptes. en TTO. n=51	18	35.2	12	23.5	6	11.7	11	21.5	4	7.8	51	100
Efectos Adversos	7	38.8	8	66.6	6	100	10	90.9	3	75	34	66.6

Aquí llama la atención de que el porcentaje de pacientes con reacciones adversas se incrementa progresivamente al aumentar la dosis acumulativa, sobre todo después que se ha acumulado más de 240 mg, que representa aproximadamente 6 meses de TTO si tomamos como dosis media 10 mg por semana.

Otros autores han encontrado similares resultados (11,12).

En el grupo que tiene más de 960 mg (4 pacientes), el 75% tuvo alguna reacción adversa (3 pacientes). Creemos que este porcentaje pudiera incrementarse de haber más pacientes tratados en este grupo.

La tabla #7 refleja los efectos adversos menores y los mayores que se encontraron en el estudio.

Tabla #7. Efectos adversos menores y mayores.

E. ADVERSOS n=51	MENORES	%	MAYORES	%	TOTAL	%
Fatiga	7	13.7	-	-	7	13.7
Anorexia	4	7.8	-	-	4	7.8
Mareos	7	13.7	-	-	7	13.7
Náuseas	18	35.2	-	-	18	35.2
Diarreas	2	3.9	-	-	2	3.9
Estomatitis	3	5.8	4	7.8	7	13.7
Rash	1	1.9	2	3.9	3	5.8
Macrocitosis	2	3.9	-	-	2	3.9
Leucopenia	11	21.5	1	1.9	12	23.5
TGP elevada	6	11.7	1	1.9	7	13.7
Tox. Pulmonar	-	-	-	1.9	1	1.9
Hematuria	-	-	1	1.9	1	1.9
Otros (a)	3	5.8	-	-	3	5.8
TOTAL(b)	64	86.4	10	13.5	74	100

(a) Se refiere a dolor abdominal (1), cefalea (1) y edema facial (1).

(b) El % es en base al total de reacciones adversas.

Al analizar esta tabla, es significativo el hecho de que el 86.4% de las reacciones adversas de los

pacientes sometidos a TTO fueron de los clasificados como menores y solo aparecieron reacciones adversas mayores en un 13.5%. También se puede observar que en orden decreciente, los principales efectos adversos en general fueron: náuseas (35.2%) en 18 pacientes, leucopenia (23.5%) en 12 pacientes, estomatitis, T.G.P elevada, fatiga y mareos (13.7% cada uno) en 7 pacientes cada una, anorexia (7.8%) en 4 pacientes y rash (5.8%) en 3 pacientes. Otros autores reportan trastornos dispépticos, elevación de las transaminasas hepáticas y manifestaciones dérmicas (12, 13, 14). Los enfermos con náuseas se trataron con suplementos de ácido fólico no necesiéndose recurrir a antieméticos más costosos como aconsejan otros autores (15, 16).

En la tabla #8 se representan los principales efectos adversos que ocasionaron salida temporal del TTO.

Tabla #8. Efectos adversos que motivaron salida temporal del TTO.

E. ADVERSOS	n=13	%
Estomatitis	3	23.07
Leucopenia	11	84.6
TGP elevada	6	46.1

Trece pacientes fueron suspendidos temporalmente del TTO (25.4%). Las principales causas fueron: leucopenia, en 11 ocasiones (4.6%), seguida por TGP elevada en 6 ocasiones (46.1%) y estomatitis en 3 ocasiones (23.07%). Lógicamente, se entiende que la mayoría de estos pacientes tuvieron más de un efecto adverso.

La tabla #9 relaciona la salida definitiva del TTO y los efectos adversos.

Tabla #9. Efectos adversos que motivaron salida definitiva del tto.

E ADVERSOS	n=7	%
Estomatitis	4	57.1
Leucopenia	1	14.2
TGP elevada	1	14.2
Hematuria	1	14.2
Rash	2	28.5
Tox. Pulmonar	1	14.2
Edema facial	1	14.2

Siete pacientes (13.7%) fueron suspendidos definitivamente del TTO, siendo las principales causas la estomatitis en 4 ocasiones (57.1%), el rash en 2 ocasiones (28.5%) y la leucopenia, TGP elevada, hematuria, toxicidad pulmonar y edema facial en una ocasión cada una (14.2% cada una).

Cuatro pacientes (de los siete) salieron definitivamente del TTO. por estomatitis (uno de ellos tuvo además rash cutáneo), 1 por leucopenia más TGP persistentemente elevada y hematuria, 1 por rash cutáneo y edema facial, y otro por toxicidad pulmonar (tos seca, disnea, pruebas funcionales respiratorias con ligero patrón obstructivo y Rx de tórax normal). No tuvimos en nuestra serie casos de vasculitis urticariana (poco frecuente), alopecia o nodulosis acelerada (rara también), a diferencia de otros autores (17, 18, 19). Un caso comenzó con cuadro sugestivo de neumonitis por MTX que remitió con la suspensión del medicamento. La bibliografía revisada la considera una seria e inusual reacción adversa (11,20).

CONCLUSIONES

1. Los efectos adversos del MTX fueron más frecuentes en más personas de más de 60 años (21.5%), tanto las clasificadas como menores, así como las mayores.
2. Las reacciones adversas (menores y mayores) se incrementaron con la duración del TTO y la dosis acumulativa del medicamento.
3. El mayor porcentaje de los efectos adversos fueron menores (86.4%) que los mayores (13.5%).
4. En general los efectos adversos que más aparecieron fueron las náuseas (35.2%), leucopenia (23.5%) y la estomatitis, TGP elevada, fatiga y mareos (13.7% cada uno).
5. El 25.4% (13 pacientes) fue suspendido temporalmente del TTO, siendo las causas principales leucopenia (84.6%), TGP elevada (46.1%) y estomatitis (23.07%).
6. Siete pacientes (13.7%) salieron definitivamente del TTO debido a estomatitis (57.1%), rash cutáneo (28.5%) y leucopenia, TGP elevada, hematuria, toxicidad pulmonar y edema facial (14.2% cada uno).
7. El MTX es un medicamento seguro en el TTO de la AR y otras enfermedades reumáticas, siempre que se mantenga un monitoreo clínico-humoral constante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khamashta MA, Font Franco J, Hughes GRV. Enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. 1993; 60-64, 261-2.
2. Schumacher HR, Klippel JH, Koopman WJ. Primer on the Rheumatic Diseases. Tenth Edition, 1993; 305-6.
3. Tugwell P, Bennett K, Ghent M. *Methotrexate in rheumatoid Arthritis.* Ann Intern Med 107:358-366, 1987.
4. Pappalardo A, Salli J, Compagno M. *Efficacy and tolerability of Methotrexate in the*

treatment of rheumatoid Arthritis. Clin Ter 149(2):109-14, 1998.

5. McKendry R, Dale P. *Adverse effects of low dose of Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis.* J of Rheumatology. 1993 ;20:11.
6. Balsa A, Gamallo C, Martín-Mola E, Gijón Baños J. *Cambios histopatológicos en la sinovitis reumatoide inducidos por Naproxen y Metotrexate.* J Rheumatol 1993 ;20(9):1472-7.
7. McCarty DJ. *Artritis y enfermedades conexas.* Edit Científico-Técnica. T-I. 1986 ;406-7.
8. Cedeño BE, Páez CE, Weiss CE. *Farmacología del Metotrexate. Indicaciones en Psoriasis.* Derm Venez 1993 ;31:85-90.
9. Roux N et al. *Pneumocystis Carinii Pneumonia in rheumatoid arthritis patient treated with Methotrexate.* Rev Rhum (Engl. Ed), 1996 ;63(6):453-456.
10. Songsride JN, Furst DE. *Methotrexate. A rapidly acting drug.* Clinical Rheumatol 4:575-593, 1990.
11. McKenna KE, Burrows D. *Pulmonary toxicity in a patient with psoriasis receiving methotrexate therapy.* Clin Exp Dermatol 25(1):24-7, 2000.
12. Coleiro B, Mallia C. *Toxicity profile of methotrexate in rheumatoid arthritis. A preliminary survey.* Adv Exp Med Biol 455: 359-65, 1999.
13. Sampaio Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. *Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis.* Scand J Rheumatol 29(3): 160-2, 2000.
14. Riasi D, Carlello A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. *Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three year open study.* Clin Rheumatol 19(2): 114-7, 2000.
15. Lorenzi AR, Jhonson AH, Gough A. *Daily folate supplementation is adequate prophylaxis against methotrexate-induced nausea and*

vomiting and avoids the need for expensive anti-emetic prescription. *Rheumatology* (Oxford) 39(7):812-3, 2000.

16. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher

D, Wells G, Tugwell P. *Folic acid and tolinic acid reducing side effects in patients receiving methotrexate [or rheumatoid arthritis].* *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD000951, 2000.

17. Borcea A, Greaves MW. *Methotrexate-induced exacerbation of urticarial vasculitis: an unusual adverse reaction.* *Br J Dermatol* 143(1):203-4, 2000.

18. Emery P et al. *A comparison of the*

efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 39(6):655- 65,2000.

19. Filosa G, Salaffi F, Bugatti L. *Accelerated nodulosis during methotrexate therapy [or refractory rheumatoid arthritis]. . A case report.* *Adv Exp Med Biol* 455:521-4, 1999.

20. Imokawa S, ColbyTV, Leslie KO, Helmers RA. *Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients.* *Eur Respir J* 15(2): 373-81, 2000

ENCUESTA
Efectos adversos del MTX

Pte.: _____ Edad _____ Sexo _____ Color de la piel _____
ID: _____

Tiempo de TTO con MTX ----- , ----- : -- Meses- , , ----- Años _____
Dosis por semana _____ Dosis acumulativa total _____

Reacciones adversas

1. Síntomas generales

- a) Astenia
- b) Pérdida de peso
- e) Fatiga
- d) Mareos
- e) Fiebre

2. Síntomas digestivos

- a) Náuseas
- b) Vómitos
- e) Diarreas
- d) Dolor abdominal
- e) Estomatitis o Mucocitis
- f) Anorexia

3. Piel

- a) Alopecia
- b) Rash
- e) Prurito

4. Alteraciones hematológicas

- a) Anemia macrocítica
- b) Leucopenia
- e) Trombocitopenia
- d) Otras

5. Toxicidad pulmonar

- a) Tos
- b) Disnea
- e) Hemoptisis
- d) Neumonitis
- e) PFR alterada
- f) Alt. Radiográficas
- g) Otras

6. Toxicidad hepática

- a) Enzimas anormales
- b) F. Alcalina
- e) US de hígado
- d) Biopsia hepática

7. Alt. renales

- a) Leucocituria
- b) Hematuria
- e) Proteinuria
- d) Cilindruria

