



INTOXICACIÓN CON METROTEXATO: UNA URGENCIA HEMATOLÓGICA. REPORTE DE DOS CASOS

Dozoretz, Daniel^{1, 2}; Cortez, Analía E.^{1, 2}; Alba Abregu, María S.¹; Di Biasi, Beatriz^{1, 2}; Damin, Carlos^{1, 2}
1División Toxicología Hospital J. A. Fernández, Cerviño 3356, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CP 1425, Argentina. Tel 4808-2655.
2Primera Cátedra de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155, C.A.B.A., CP. 1121, Argentina. Tel 5950-9500.

Nº: **TCLI**
N13

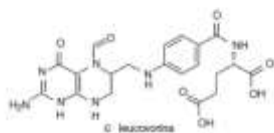
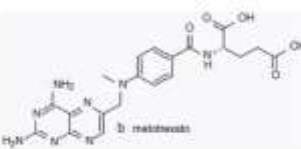
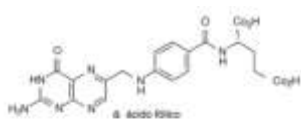
INTRODUCCIÓN:

El Metotrexato (MTX) es un fármaco utilizado como agente quimioterápico y para enfermedades autoinmunes. El MTX interfiere con el metabolismo del ácido fólico (AF) que es esencial para la síntesis de ADN, generando incapacidad celular de producir proteínas y dividirse. Luego de ingresar a la célula, se metaboliza a poliglutamatos, causantes de su actividad, con una vida media de 1 a 4 semanas. Presenta riesgo de toxicidad renal, hematológica y digestiva que pueden ser graves, por lo que debe priorizarse la identificación y tratamiento precoz. Se revisaron historias clínicas de pacientes intoxicados en el marco de sus tratamientos.

CASOS CLÍNICOS:

1) Paciente de 79 años, en tratamiento con MTX por dermatomiositis. Durante los 7 días previos, por error de interpretación de la prescripción, realiza la toma en forma diaria. Ingresa con melena, palidez, taquicardia, ulceraciones en paladar y registros febriles, con pancitopenia e insuficiencia renal. Se inicia tratamiento con Leucovorina (LA), Hidrocortisona, Omeprazol, Morfina y tratamiento tóxico. Con evolución desfavorable y muerte luego de 3 días.

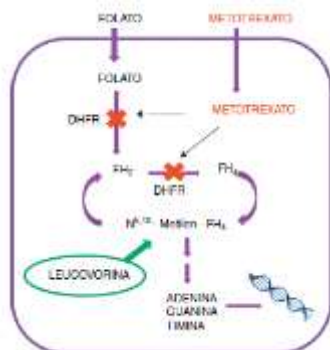
2) Paciente de 76 años, en tratamiento con MTX sin AF, por artritis reumatoidea con frecuencia semanal y enfermedad renal crónica, de un mes de evolución. Consulta por edema facial y odinofagia. Presenta úlceras en paladar blando, labios y bicitopenia en laboratorio. Se inicia LA por 5 días y factores estimuladores de colonia (FEC) por 3 días. Presenta evolución favorable, con alta al 9° día.



DISCUSIÓN:

La toxicidad severa del MTX incluye náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis severa, insuficiencia renal aguda, pancitopenia, sepsis y daño pulmonar. La depleción de volumen y la acidificación urinaria son los factores de riesgo importantes para insuficiencia renal. La neutropenia y la trombocitopenia pueden ser severas. La mucositis, es producto de la alteración en la división de las células epiteliales digestivas. Se describen alteraciones del sistema nervioso central (SNC), como somnolencia, cefalea, confusión, hemiparesias y convulsiones. La toxicidad hepática suele ser transitoria y asintomática.

La presentación del cuadro clínico puede retrasarse hasta varios días, por lo que es fundamental recavar información para iniciar tratamiento. El tratamiento precoz se basa en 1) una correcta hidratación parenteral, 2) uso de antieméticos y dexametasona, 3) alcalinización urinaria, debido al pKa ácido del MTX y 4) el uso de LA, análogo del AF, ideal dentro de las primeras horas, para prevenir el daño medular, gastrointestinal y del SNC. 5) Frente a anemia o hemorragias, realizar transfusiones y 6) Frente a neutropenia severa, administrar FEC. La Glucarpidasa, cataboliza el metotrexato a un metabolito inactivo y no se encuentra disponible. La hemodiálisis y hemoperfusión, podrían ser de utilidad, especialmente en insuficiencia renal.



CONCLUSIÓN:

Valorar los riesgos de la toxicidad del MTX, la importancia de su diagnóstico y tratamiento temprano, específico e inespecífico.

BIBLIOGRAFÍA:

- Torregiani L, et al. Monitorización terapéutica de metotrexato en pacientes leucémicos mediante cromatografía líquida de alta resolución. Desarrollo, validación y aplicación clínica del método analítico. Rev Lab Clin. 2017.
- Goldfrank's Toxicologic Emergencies; Nelson L.S., Howland M.A., Lewin N.A., Smith S.W., Goldfrank L.R., Hoffman R.S., Flomenbaum N.E.; 11° Ed; Editorial McGraw-Hill Education; ebook V1.0; 2019
- Tracy Wiczer, et al. 2015. Evaluation of incidence and risk factors for high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. J Oncol Pharm Practice. 0(0) 1-7
- SCOTT C. HOWARD, et al. 2016. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. The Oncologist 2016;21:1471-1482