



Es un análogo estructural del ácido fólico que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa, actuando como antimetabolito sobre la proliferación celular. Posee propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias.

## **USO CLÍNICO**

- Quimioterapia cancerígena: leucemia linfocítica aguda, profilaxis de leucemia meníngea, linfomas no Hodgkin, sarcoma osteógeno, coriocarcinoma y enfermedades trofoblásticas similares (**A**).
- Artritis idiopática juvenil de curso poliarticular vía oral o parenteral (subcutánea e intramuscular) a partir de los 3 años (**A**).
- Otras indicaciones: dermatomiositis juvenil, vasculitis sistémicas, manifestaciones articulares y cutáneas del lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, esclerodermia localizada, esclerosis sistémica y uveítis (**E: off-label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Antineoplásico:**

Las dosis utilizadas en oncohematología son muy variables, por lo que pueden situarse entre 20 mg/m<sup>2</sup> a 12 g/m<sup>2</sup>, por lo que solo se hará referencia a las más frecuentes. En cualquier caso, la administración de dosis altas de metotrexato requerirá rescate con ácido fólico, hiperhidratación y alcalinización de la orina para aumentar su excreción.

### **Leucemia linfoblástica aguda (LLA):**

En la fase de consolidación en primera línea, las dosis habituales son 5 g/m<sup>2</sup> en perfusión continua durante 24 h (la dosis deberá ser menor en pacientes con síndrome de Down por un aumento del riesgo de toxicidad). En tratamiento de la recaída, se pueden utilizar esquemas con dosis menores, pero en perfusiones prolongadas de 36 h. En la fase de mantenimiento de la LLA, se utilizan habitualmente dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>, por vía parenteral u oral asociadas a mercaptopurina.

### **Profilaxis de afectación del sistema nervioso central (SNC):**

6-15 mg según la edad del paciente, vía intratecal.

### **Tumores del SNC:**

Las dosis pueden variar entre 400 mg/kg (Head Start II) a 7-8 g/m<sup>2</sup>.

### **Osteosarcoma:**

12 g/m<sup>2</sup> (dosis máxima: 20 g/dosis) en perfusión intravenosa seguidos de rescate con ácido folínico.

**Artritis idiopática juvenil:**

- Vía oral: 10-15 mg/m<sup>2</sup>, una vez a la semana. En el caso de falta de eficacia, puede aumentarse hasta 20 mg/m<sup>2</sup>/semana, siendo las dosis altas mejor toleradas en niños que en adultos. Dosis máxima: 50 mg/semana.
- Vía parenteral: 10-15 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (ASC)/una vez a la semana. En los casos en los que no haya una respuesta a la terapia, se podrá aumentar la posología semanal hasta 20 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, si se aumenta la dosis, está indicado un control más frecuente.

**Insuficiencia renal:**

El fármaco se elimina por vía renal. Es necesario un ajuste de dosis, pero este varía en función de las dosis empleadas. Deben consultarse los diferentes protocolos y las guías de uso clínico disponibles.

**Insuficiencia hepática:**

Se recomienda utilizar con precaución. El metotrexato está contraindicado si el valor de bilirrubina es mayor de 5 mg/dl (85,5 µmol/l).

**Preparación y administración:**

El metotrexato puede ser diluido en suero fisiológico, glucosado al 5 y 10%, Ringer y Ringer lactato.

Las presentaciones orales pueden administrarse con o sin alimentos.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al metotrexato o alguno de los excipientes de la formulación.
- Hepatopatía crónica e insuficiencia hepática si la bilirrubina >5 mg/dl (>85,5 µmol/l).
- El metotrexato está contraindicado en pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que tengan hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o que sean alcohólicos.
- Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min).
- Discrasias sanguíneas preexistentes (hipoplasia de médula ósea y leucopenia).

**PRECAUCIONES**

Se han notificado toxicidades fatales relacionadas con la administración diaria involuntaria en lugar de semanal. Debe enfatizarse al paciente que la dosis recomendada para la artritis idiopática juvenil se administra de forma semanal.

**Monitorización del paciente:**

La evaluación básica inicial debería incluir hemograma, enzimas hepáticas, función renal y serología para virus hepatitis B y C. Durante el tratamiento, monitorizar el hemograma y la bioquímica hepática en la cuarta semana, en 1-2 meses tras incrementar la dosis y, posteriormente, cada 3-4 meses si los resultados previos son normales y la dosis se mantiene estable. En caso de elevaciones de ALT más

de tres veces el límite superior del rango normal, deberá suspenderse el metotrexato. Si precisa reintroducción, debe hacerse una vez normalizada la función hepática y disminuyendo un 20% la dosis.

### **Ascitis o derrame pleural:**

La presencia de tercer espacio aumenta la vida media del fármaco, y por tanto, su toxicidad.

**Se han descrito casos de neurotoxicidad grave en pacientes pediátricos con LLA tratados con dosis altas de metotrexato (1 g/m<sup>2</sup>).** La discontinuación del tratamiento no siempre conlleva una recuperación completa.

### **Vacunación:**

- Deben evitarse las vacunas con microorganismos atenuados. No hay contraindicación para vacunas inactivadas. Se debe considerar la vacunación antivariçela antes de iniciar el tratamiento con metotrexato en niños susceptibles.
- Utilizar con extrema precaución cuando exista una infección activa. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en el caso de infecciones hasta su resolución.
- Se recomienda suspender el metotrexato 1 semana antes y otra semana después de una intervención quirúrgica para disminuir el riesgo de infecciones.
- El metotrexato no debe entrar en contacto con la piel ni las mucosas. En caso de contaminación, aclarar inmediatamente la zona afectada con agua abundante.
- Se han comunicado casos de toxicidad dérmica como necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme tras días de la administración.
- No se deben tomar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato, a menos que sea claramente necesario.
- El medicamento contiene lactosa, por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

- Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales (náuseas, diarrea y mucositis).
- Toxicidad hepática: hepatitis y reactivación de virus de la hepatitis B.
- Infecciones: infecciones bacterianas comunes y oportunistas, y herpes zóster.
- Reacciones de hipersensibilidad (necrólisis epidérmica tóxica, Stevens-Johnson, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa).
- En el SNC: leucoencefalopatía y síndrome neurológico agudo transitorio.
- Toxicidad pulmonar: puede ocurrir con todas las dosis de metotrexato, aunque es más frecuente con dosis bajas y crónicas. Los pacientes que desarrollan toxicidad pulmonar suelen hacerlo en el primer año del tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento. La toxicidad puede ser aguda, subaguda o crónica, siendo la subaguda la más frecuente. Los síntomas pueden ser disnea, tos no productiva, crepitantes, fiebre cianosis, fibrosis pulmonar y derrame pleural. En el caso de toxicidad pulmonar, no se recomienda reintroducir el fármaco.
- Fallo renal agudo en el caso de utilización de dosis altas de metotrexato, por precipitación de este en los túbulos renales.
- No se ha demostrado el potencial oncogénico del metotrexato en las dosis utilizadas en la

reumatología.

- La toxicidad del metotrexato está relacionada fundamentalmente con un retraso en su eliminación. Por tal razón, aumentará cualquier situación fisiológica o interacción que retrase su eliminación.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- **Antibióticos:** los antibióticos orales como tetraciclinas y cloranfenicol y los antibióticos no absorbibles de amplio espectro pueden interferir en la circulación enterohepática por inhibición de la *flint* intestinal o supresión del metabolismo del metotrexato por las bacterias de la *flint* intestinal. Las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina pueden reducir el aclaramiento renal del metotrexato; se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal cuando se administra el metotrexato tanto a dosis bajas como altas, ya que la toxicidad de este se relaciona de manera importante con concentraciones sostenidas en el plasma. El ciprofloxacino disminuye el transporte tubular renal del metotrexato; su uso combinado debe ser monitorizado.
- La administración concomitante de sulfametoxazol/trimetoprima puede incrementar el efecto supresor sobre la médula e interferir asimismo en la eliminación del fármaco.
- **Óxido nitroso:** potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, dando lugar a toxicidad aumentada en forma de mielosupresión grave e impredecible, estomatitis y neurotoxicidad con la administración intratecal. Si bien este efecto se puede reducir con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** la administración de AINE con metotrexato puede incrementar la toxicidad plasmática del metotrexato, disminuir su eliminación y aumentar su toxicidad. Se ha propuesto como mecanismo de acción una disminución de la eliminación renal del metotrexato y, en algunos casos, un desplazamiento de su unión a proteínas. El riesgo es importante en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato. En diversos estudios clínicos, las dosis de metotrexato de 7,5-15 mg/semanales, se han utilizado sin problemas junto con AINE, por ejemplo, en la enfermedad reumática. Sin embargo, de manera ocasional se ha comunicado también toxicidad grave por metotrexato en pacientes que recibían dosis bajas de metotrexato junto con AINE.
- **Medicamentos con alta fijación a las proteínas plasmáticas:** el metotrexato se fija a las proteínas plasmáticas y puede ser desplazado por otros medicamentos como diuréticos, sulfonamidas, fenitoína, tetraciclinas y antiinflamatorios ácidos, lo que puede dar lugar a un aumento de la toxicidad cuando se utilizan concomitantemente.
- **Otros medicamentos antirreumáticos:** no se espera un aumento de los efectos tóxicos del metotrexato cuando se administra simultáneamente con otros medicamentos antirreumáticos (por ejemplo, hidroxicloroquina, sulfasalazina, azatioprina y ciclosporina).
- **Agentes hepatotóxicos:** los pacientes que reciban metotrexato concomitantemente con otros potenciales hepatotóxicos (por ejemplo, leflunomida y retinoides) deben ser estrechamente monitorizados para detectar un posible incremento de hepatotoxicidad.
- **Inhibidores de la bomba de protones:** el omeprazol puede retrasar la eliminación renal del metotrexato.
- **Probenecid y furosemida:** pueden reducir la eliminación del metotrexato y provocar un aumento de las concentraciones séricas, lo que induce una mayor toxicidad hematológica.
- **Teofilina:** el metotrexato puede disminuir el aclaramiento de la teofilina. Cuando se utilice concomitantemente con metotrexato, se deben controlar los niveles de teofilina.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Comprimidos: lactosa, almidón de maíz, estearato magnésico e hidróxido sódico.

Forma parenteral: cloruro de sodio (contiene <1 mmol de sodio por dosis, por lo que se considera “exento de sodio”), hidróxido de sodio para ajustar el pH y agua para preparaciones inyectables.

### **Precauciones especiales de conservación:**

Comprimidos: mantener en un lugar fresco y seco. Se recomienda protegerlo de la luz.

Forma parenteral: conservar por debajo de 25 °C. Conservar las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 10/01/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, *et al.* 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res.* 2011;63:465-82.
- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, *et al* (eds.). *Textbook of pediatric rheumatology*. 6.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
- European Medicines Agency (EMA). Disponible en: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov).
- Methotrexate. Pediatric drug information. En: UpToDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [en línea] [consultado el 14/12/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Nota informativa MUH (FV), 12/2019. Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 01/07/2019]. Disponible en: [ww.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2019-seguridad-1/metotrexato-nuevas-medidas-para-evitar-reacciones-adversas-por-errores-en-su-administracion/](http://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2019-seguridad-1/metotrexato-nuevas-medidas-para-evitar-reacciones-adversas-por-errores-en-su-administracion/).
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*. 18.<sup>a</sup> ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi-Comp; 2010.
- Villa LF (ed.). *Medimecum, guía de terapia farmacológica*. 16.<sup>a</sup> ed. España: Adis; 2011.

**Fecha de actualización:** enero de 2021.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**