

023-25/CNFV/DFV/DNFD

Panamá, 10 de abril de 2025

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN GENERAL**

De: **MGTER. URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

FACTORES DE RIESGO PARA REACCIONES HEMATOOLÓGICAS GRAVES COMO LA PANCITOPENIA ASOCIADAS A METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RECIBIDAS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO METOTREXATO, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió una notificación de sospechas de reacción adversa grave asociada a la administración de metotrexato en una paciente femenina de 91 años con antecedentes patológicos personales de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y artritis reumatoide. La paciente inició tratamiento con metotrexato 2 tabletas de 2.5 mg en la mañana y 2 tabletas en la noche una vez por semana.

Al mes y medio de iniciar el tratamiento, la paciente fue hospitalizada a cargo del servicio de geriatría por historia de más o menos una semana de fiebre no cuantificada, debilidad generalizada, dolor abdominal, hiporexia, náuseas y vómitos **asociados a pancitopenia**.

Los laboratorios de ingreso incluyeron: hemoglobina: 10.3, hematocrito: 30.7, leucocitos: 1.8, linfocitos: 55.7%, neutrófilos: 9.2% y plaquetas: 127,000.

Previo a la hospitalización, se documentó un aumento en la dosis de metotrexato a 2 tabletas en la mañana y 2 tabletas en la noche dos veces a la semana, sin tomar ácido fólico.

Observación: El aumento de la dosis y la frecuencia de administración del metotrexato, así como la edad de la paciente, son factores de riesgo para la aparición de la pancitopenia.

El metotrexato es un medicamento ampliamente utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas y trastornos autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriásica).

La toxicidad de metotrexato ha sido bien documentada y se basa en la duración y la dosis acumulada del fármaco. La toxicidad típica puede predicirse de acuerdo con el momento de la administración del fármaco. Por ejemplo, la mucositis se presenta como un efecto adverso temprano, mientras que la mielosupresión y las secuelas de pancitopenia aparecen más tarde tras la administración de metotrexato.

A pesar de que estas toxicidades son bien conocidas, el tratamiento con metotrexato a dosis baja puede resultar problemático especialmente en pacientes ancianos, quienes presentan un mayor riesgo de mielosupresión significativa, de allí que metotrexato se deba usar con extrema precaución en pacientes de edad avanzada, por lo que se debe considerar una reducción de la dosis debido a la disminución de función hepática o renal y a la menor reserva de folatos que se produce con el aumento de la edad.

En los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, la prevalencia de toxicidad hematológica, incluyendo leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica y pancitopenia, se estima en un 3%. El grado de pancitopenia, incluso a dosis baja de metotrexato puede ser subestimado.

La pancitopenia es una complicación infrecuente del tratamiento con metotrexato que 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.

Es importante señalar que cuando el metotrexato se usa para tratar enfermedades inflamatorias como la artritis y la psoriasis, el metotrexato **se toma una vez por semana**, mientras que, para algunos tipos de cáncer, la dosis es más alta y el medicamento se usa con más frecuencia. Los errores en la dosificación han llevado que algunos pacientes reciban una dosis incorrecta, produciendo reacciones adversas graves, incluida la muerte.

Situación en Panamá:

De acuerdo con la Base de Datos de Registros Sanitarios de Medicamentos, en Panamá se encuentran registrados tres productos comerciales administrados por vía oral que contienen en su formulación metotrexato (Tabla N°1). Además, se encuentran registrados nueve productos farmacéuticos que contienen metotrexato para administración parenteral.

Tabla #1: Producto Registrado que contienen metotrexato

Nombre comercial	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Unitrexate 2.5 mg Tabletas	Korea United Pharm, Inc., de Corea del Sur	111561
Metotrexato 2.5 mg Tabletas Sandoz	Haupt Pharma Amareg GMBH	98002
Metotrexato 2.5 mg USP Tabletas	Celon Laboratoires PVT. LTD.	97473
Metotrexato 100 mg/mL Solución Inyectable I.V.	Pfizer (Perth) PTY LTD., de Australia	43485
Metotrexato 50 mg/2 mL Solución Inyectable I.M., I.V., Intratecal.	Pfizer (Perth) PTY LTD., de Australia	43480
Unitrexate 50 mg/2 mL Solución Inyectable I.V./I.M./Intratecal	Korea United Pharm. Inc.	200046
Unitrexate 1 g/40 mL Solución Inyectable I.V./I.M./Intratecal	Korea United Pharm. Inc.	200060
Hi-Trex-PF (Metotrexato BP 100 mg/mL) Inyección	VHB Medi Sciences Limited	207239
Metotect 50 mg/mL (10 mg) Solución Inyectable en Jeringa Precargada	Oncotec Pharma Produktion GmbH	207166
Metotect 50 mg/mL (15 mg) Solución Inyectable en Jeringa Precargada	Oncotec Pharma Produktion GmbH	207167
Metotect 50 mg/mL (20 mg) Solución Inyectable en Jeringa Precargada	Oncotec Pharma Produktion GmbH	207168
Metotect 50 mg/mL (25 mg) Solución Inyectable En Jeringa Precargada	Oncotec Pharma Produktion GmbH	207169

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 10 de abril de 2024.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia desde febrero de 2014 a la fecha, ha confeccionado cinco notas de seguridad de medicamentos relacionadas al principio activo metotrexato, las cuales detallamos a continuación:

- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos 1290/CNFV/DFV/DNFD de 15 de octubre de 2014, titulada: “Pautas de administración de metotrexato por vía oral”.
- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos 0020/CNFV/DFV/DNFD de 21 de enero de 2016, titulada: “Metotrexato: riesgo de reactivación de hepatitis B”.
- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos 034/CNFV/DFV/DNFD de 5 de junio de 2018, titulada: “Revisión del riesgo de errores de medicación con metotrexato”.
- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos 067/CNFV/DFV/DNFD de 24 de septiembre de 2019, titulada: “Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones”.
- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos 053-23/CNFV/DFV/DNFD de 7 de septiembre de 2023, titulada: “Recomendaciones a los pacientes para evitar reacciones de fotosensibilidad cuando se exponen al sol durante el tratamiento con metotrexato”.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población informa lo siguiente:

Recomendaciones a los profesionales de la salud:

- ❖ Metotrexato es un agente inmunosupresor utilizado para el tratamiento de diversas patologías de tipo oncológico y también de tipo inflamatorio y autoinmune. Se encuentra disponible para su administración oral y parenteral. La dosis y frecuencia de administración varía según la indicación, siendo semanal y no diaria para el tratamiento de enfermedades reumáticas o de la piel.

- ❖ Metotrexato solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el uso de metotrexato y con un total conocimiento de los riesgos asociados a este medicamento.
- ❖ **Debe advertirse explícitamente al paciente que metotrexato se administra sólo una vez por semana en el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis. El médico debe especificar el día de la administración en la receta. Esta información no solo debe darse de forma verbal, sino también escrita a fin de evitar complicaciones graves.**
- ❖ El médico prescriptor se debe asegurar de que los pacientes o sus cuidadores pueden cumplir con el régimen posológico de una dosis semanal de metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis.
- ❖ **La dosis recomendada inicial para el tratamiento de artritis reumatoide es de 7,5 mg de metotrexato una vez por semana. En función de la actividad individual de la enfermedad y la tolerabilidad de los pacientes, la dosis puede incrementarse gradualmente en 2,5 mg por semana.**

La dosis habitual es de 7,5 a 15 mg una vez por semana. El calendario de administración puede ajustarse gradualmente para alcanzar una respuesta óptima, pero no se deben exceder los 20 mg semanales. Posteriormente la dosis se debe reducir hasta la menor dosis efectiva posible que en la mayoría de los casos se alcanzará en 6 semanas.
- ❖ **Las dosis mayores de 20 mg se han asociado con un aumento sustancial de la toxicidad, especialmente depresión de la médula ósea.**
- ❖ Se han notificado casos muy graves de toxicidad por confusión de la pauta de administración, por lo que deben extremar las precauciones a la hora de la prescripción, indicando claramente las dosis e intervalos de dosificación.
- ❖ Se debe realizar recuentos sanguíneos antes, durante y después del tratamiento. Si se produce un descenso significativo de los glóbulos blancos o de las plaquetas, se debe cesar inmediatamente el tratamiento con metotrexato. Los pacientes deben ser informados sobre la necesidad de notificar todos los signos o síntomas que puedan sugerir una infección.
- ❖ Los pacientes en tratamiento deben ser apropiadamente supervisados para que los signos y síntomas de posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan ser detectados y evaluados sin el menor retraso. Son esenciales estudios hematológicos pre-tratamiento y periódicos para un uso seguro del metotrexato debido a su efecto común de supresión hematopoyética. Puede aparecer sin preaviso cuando un paciente está tratado con una aparente dosis segura, y cualquier disminución en el recuento de glóbulos indica la necesidad inmediata de interrumpir el uso del medicamento e instaurar una terapia adecuada.
- ❖ En general, se recomienda la realización de las siguientes pruebas clínicas como parte de la evaluación clínica esencial y de la adecuada monitorización de los pacientes seleccionados para el tratamiento con metotrexato: hemograma completo, hematocrito, análisis de orina, pruebas de la función renal, pruebas de la función hepática y placa de tórax.
- ❖ Antes de reiniciar el tratamiento con metotrexato tras un periodo de descanso, debe realizarse una evaluación de la funciones renal, hepática y de la médula ósea mediante historia clínica, exámenes físicos y análisis clínicos.
- ❖ Debido al retraso de la excreción de metotrexato en pacientes con insuficiencia renal, estos pacientes deben ser tratados con especial precaución y solo con dosis bajas de metotrexato.
- ❖ El metotrexato debe utilizarse solo con mucha precaución, si es necesario, en pacientes con una enfermedad hepática significativa, particularmente si esto está o ha estado relacionado con el alcohol.
- ❖ La administración de fármaco modificadores de la enfermedad (FARME), hepatotóxicos o hematotóxicos, no es aconsejable. Metotrexato se une en parte a la albumina sérica tras la absorción, y su toxicidad puede aumentar debido al desplazamiento por algunos medicamentos como los salicilatos, sulfonamidas, fenitoína, y algunos antibacterianos como la tetraciclina, cloranfenicol y el ácido para-aminobenzoico.

- ❖ Metotrexato se debe usar con extrema precaución en pacientes de edad avanzada, se debe considerar una reducción de la dosis debido a la disminución de la función hepática o renal y a la menor reserva de folatos que se produce con el aumento de la edad.

Recomendaciones a los pacientes y/o cuidadores

- ❖ La pancitopenia es una condición en la que los tres tipos de células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) están por debajo de los niveles normales. Esta es una complicación infrecuente del tratamiento con metotrexato, que en ocasiones puede llegar a ser fatal. En la mayoría de los casos es transitoria y se recupera tras la interrupción del medicamento. Los síntomas de pancitopenia pueden variar dependiendo de su gravedad, pero puede incluir: fatiga, debilidad, mareos, erupciones o moretones que aparecen con facilidad, latidos cardíacos rápidos, piel pálida, fiebre, falta de aire, infecciones, sangrado anormal de encías, nariz, entre otras. **Si presentan estos síntomas buscar atención médica inmediatamente.**
- ❖ Cumpla estrictamente la indicación de su médico de tomar metotrexato, **solo una vez a la semana en el mismo día cada semana para el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis**. En algunos tipos de cáncer, las dosis de metotrexato pueden ser más altas y el medicamento se usa con mayor frecuencia. Los errores en la dosificación han llevado que algunos pacientes reciban una dosis incorrecta, produciendo reacciones adversas graves, incluida la muerte.
- ❖ El deterioro de la función hepática y renal relacionada con la edad, así como las bajas reservas corporales de la vitamina ácido fólico en la vejez, requieren una dosis relativamente baja de metotrexato.
- ❖ Incluso si metotrexato se usa a dosis bajas, pueden aparecer efectos adversos graves. Para detectarlos a tiempo, su médico debe realizar análisis de control y pruebas analíticas.
- ❖ No se automedique y ante cualquier duda consulte a su médico.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales de la salud a mantener la vigilancia estrecha de los aspectos de seguridad del medicamento metotrexato en aquellos pacientes que reciben este tratamiento, con el fin de gestionar y/o minimizar los riesgos asociados a la terapia medicamentosa.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le agradecemos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). España. En línea < https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79758/FichaTecnica_79758.htm> Consultada: 10 de abril de 2025.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). España. En línea < https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/79758/Prospecto_79758.html> Consultada: 10 de abril de 2025.
3. González-Ibarra, F. et al. 2014. Methotrexate Induced Pancytopenia. Case Reports in Rheumatology. Hindawi Publishing Corporation. Volumen 2014:1-4.
4. Expósito, L. Bethencourt, J. y Bustabad, S. 2014. Aplasia medular grave secundaria a intoxicación por metotrexato en un paciente con artritis reumatoide de inicio senil. Reumatología Clínica. Volumen 10 (5): 344-349.
5. Base de datos de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 10 de abril de 2025.

PD: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

-----última línea-----

ED/MD