

consistían en bandas fibrosas que compartimentaban el cilindro y áreas de fibrosis paracelular. Había fenómenos regenerativos pero no se constataba con seguridad nodulación cirrótica por el escaso tamaño de la muestra. Había núcleos vacuolados, esteatosis discreta e infiltrado hepático con algunas células plasmáticas y neutrófilos; moderados depósitos férricos, sobre todo en células de Kupffer y, en menor grado, en hepatocitos. Se realizó cuantificación de hierro en tejido seco que presentó valores dentro de la normalidad. Se trataba, por tanto, de una fibrosis hepática avanzada grado IIIB de Roenigk, por lo que se suspendió el tratamiento con metotrexato de forma indefinida.

El metotrexato es un potente análogo de los folatos. Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y altera la síntesis de ADN y ARN<sup>2</sup>. Por otro lado, puede tener efectos inmunomoduladores poco conocidos. Sin embargo, se piensa que la toxicidad del metotrexato se debe más a la duración de la exposición al fármaco que a la inhibición competitiva sobre los folatos<sup>2</sup>. La acumulación de metotrexato en los hepatocitos y otras células en forma de poliglutamatos parece ser importante en la toxicidad hepática<sup>2</sup>. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes interrumpen el tratamiento con metotrexato durante el primer año debido a las reacciones adversas<sup>2,3</sup>. La mayoría de éstas pueden subsanarse con una breve interrupción del tratamiento y no reaparecen al reintroducir la medicación<sup>1,3</sup>. Entre las reacciones adversas menores, las más frecuentes son molestias gastrointestinales inespecíficas como náuseas y dipepsias, estomatitis y aumento de las transaminasas<sup>2,4</sup>. Esta última ocurre hasta en el 70% de los pacientes, es temporal y generalmente regresa a valores normales de forma espontánea o al interrumpir el tratamiento<sup>3</sup>. Esta hipertransaminasemia es mala predictora de la gravedad de la hepatopatía; sin embargo, si ésta ocurre de manera mantenida parece correlacionarse mejor con alteraciones histológicas hepáticas, al igual que la hipoalbuminemia<sup>2,3,5</sup>. Las reacciones adversas mayores son bastante más raras e incluyen toxicidad pulmonar, hematológica y hepática<sup>2</sup>. La toxicidad hepática mayor consiste en la aparición de fibrosis o de cirrosis<sup>6</sup>. En este aspecto, la mayor experiencia se tiene en el tratamiento de la psoriasis y de la artritis reumatoidea. En la primera existe un riesgo bien definido de desarrollar fibrosis hepática en función de la dosis acumulada, y tiene un curso relativamente benigno<sup>3</sup>. En cambio, en la artritis reumatoidea se producen menos cambios histológicos, al menos entre los dos y tres primeros años<sup>3</sup>; sin embargo hay controversia entre los autores porque estas alteraciones aparecen también en pacientes con artritis reumatoidea que no han recibido tratamiento con metotrexato<sup>3,7</sup>. Además, se ha visto que las lesiones hepáticas pueden tanto involucionar como progresar con el tratamiento con este fármaco<sup>2</sup>. Por otro lado, puede haber una reacción idiosincrásica al metotrexato en algunos pacientes, que desarrollan ascitis, aumento de transaminasas, esplenomegalia y alteraciones de la coagulación con dosis bajas y ausencia de factores de riesgo<sup>3</sup>. La eliminación renal es la más importante en el metabolismo del metotrexato, por lo que la insuficiencia renal es el principal factor de riesgo para desarrollar efectos adversos<sup>3,4</sup>. Además, muchos fármacos, como los salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, pueden interferir con su metabolismo aumentando el riesgo<sup>1,3,4</sup>. Se ha atribuido un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes alcohólicos, obesos, diabéticos y ancianos, aunque esto es objeto de debate<sup>2,8</sup>. Actualmente se recomienda realizar un perfil hepático para descartar hepatopatía previa en el paciente antes de iniciar tratamiento con metotrexato y realizar BHP pretratamiento en caso de ingesta excesiva de alcohol, serología positiva para los virus de las hepatitis B o C y en aumentos persistentes de GOT no explicables por otra causa<sup>9,10</sup>. Durante el tratamiento se practicará una BHP si hay aumento de transaminasas en 5 de 9 determinaciones en un año (en 6 de 12 determinaciones en un año si son mensuales) o si la albúmina plasmática es menor de 3,3 g/dl<sup>9,10</sup>. Si en algún caso la BHP muestra signos de fibrosis avanzada grave (grado IIIB) o cirrosis (grado IV), debe interrumpirse el tratamiento de forma definitiva<sup>9,10</sup>. Si se objetiva un grado IIIA, se deberá repetir la BHP ante las alteraciones de transaminasas o albúmina descritas anteriormente<sup>9,10</sup>.

F.J. POLO ROMERO<sup>a</sup>, M.M. BLASCO COLMENAREJO<sup>a</sup>,  
R. TIRADO MIRANDA<sup>a</sup> y A. NAVARRO MARTINEZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Albacete. Albacete. <sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Albacete. Albacete. España.

## BIBLIOGRAFÍA

1. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapeutic and oncologic agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:969-90.
2. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:513-29.



## FIBROSIS HEPÁTICA AVANZADA SECUNDARIA A TRATAMIENTO CON METOTREXATO

**Sr. Director:** El metotrexato es un componente de la poliquimioterapia usado en patologías como el cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad trofoblástica, leucemia linfoblástica aguda y linfoma no hodgkiniano<sup>1</sup>. También se utiliza como tratamiento de segunda línea en procesos no neoplásicos como asma bronquial, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, psoriasis y artritis reumatoidea, siendo en estas dos últimas donde más se está utilizando y con las que más experiencia se tiene<sup>1</sup>. Los efectos adversos de este tratamiento son numerosos, y entre los más graves destacan la toxicidad pulmonar, hematológica y hepática, que sin embargo son poco frecuentes<sup>2</sup>. Presentamos el caso de una paciente con asma bronquial en tratamiento con metotrexato que desarrolló un cuadro de fibrosis hepática avanzada.

Se trata de una mujer de 57 años de edad diagnosticada de asma bronquial grave con mala respuesta a tratamiento esteroideo, por lo que recibía tratamiento con metotrexato. En las analíticas de control presentaba alteración mantenida de las pruebas de la función hepática, que habían empeorado en los últimos controles. No presentaba historia previa de hepatopatía conocida ni síntomas atribuibles a ésta. La exploración física fue rigurosamente normal. Entre las exploraciones complementarias destacaban: GOT de 70 U/l, GPT de 58 U/l, GGT de 217 U/l y fosfatasa alcalina de 501 U/l, siendo el resto del estudio normal, al igual que la ecografía abdominal. Se procedió a realizar biopsia hepática percutánea (BHP) en la que se apreciaron intensas alteraciones arquitecturales que

3. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic disease-efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Sem Arthritis Rheum* 1994;23:310-27.
4. McKendry RJR, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20: 1850-6.
5. Walker AM, Funch D, Dreyer NA, Tolman KG, Kremer JM, Alarcón GS, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:329-35.
6. Phillips CA, Cera PJ, Mangan TF, Newman ED. Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol* 1992;19:229-33.
7. Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1989;32:121-7.
8. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of american college of rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:115-9.
9. Kremer JM. Liver biopsies in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: where are we going? *J Rheumatol* 1992; 19:189-91.
10. 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;37:316-28.