

0022-26/CNFV/DFV/DNFD
Panamá, 19 de marzo de 2026

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

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



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL DE METOTREXATO A DOSIS ALTAS

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 en febrero de 2026, tres reportes de sospechas de reacciones adversas graves asociadas a la administración de metotrexato intravenoso para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. En estos reportes se describió la ocurrencia de insuficiencia renal, dermatitis exfoliativa y mucositis en pacientes con edades de 59, 62 y 77 años, respectivamente. Estas reacciones adversas prolongaron la estancia hospitalaria.

En dos de los casos se reportó el uso de otros medicamentos antineoplásicos como nilotinib, citarabina y L-asparaginasa.

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

Los pacientes que reciben altas dosis de metotrexato (definido como dosis de metotrexato >500 mg/m²) tienen el riesgo de desarrollar complicaciones potencialmente graves o que ponen en peligro la vida como insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, trastornos neurológicos, toxicidad cutánea grave (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), toxicidad mucosa grave, insuficiencia de la médula ósea e infecciones. Aproximadamente del 2 al 12% de los adultos tratados con dosis altas de metotrexato desarrollan nefrototoxicidad.

La insuficiencia renal aguda ocurre predominantemente en las primeras 48 a 72 horas posteriores a la administración de altas dosis de metotrexato. El metotrexato se excreta principalmente por vía renal y el riesgo de daño renal que conduce a insuficiencia renal aguda se debe principalmente a la precipitación renal y acumulación de metotrexato con la consiguiente excreción retardada y la exposición prolongada a altas concentraciones de metotrexato y su metabolito (7-hidroxi-metotrexato).

Los signos y síntomas de la toxicidad por metotrexato incluyen mielosupresión, hepatotoxicidad, mucositis (que afecta a todo el tracto digestivo), deterioro neurológico y cognitivo, neumonía inmunológica que puede provocar fibrosis pulmonar, neumonitis química y disfunción renal.

La incidencia de toxicidad grave y potencialmente mortal debida al metotrexato en dosis altas se ha reducido a menos del 1 % debido a la implementación de medidas esenciales de soporte. Estas incluyen la alcalinización urinaria, una hidratación adecuada con control frecuente de la creatinina sérica y la diuresis, la corrección de la hipoalbuminemia y el rescate preventivo con folinato de calcio hasta alcanzar el nivel plasmático objetivo de metotrexato inferior a 0,1 µmol/L (o 0,05 µmol/L cuando sea medible).

Factores de riesgo y recomendaciones para minimizar el riesgo de toxicidad renal asociado a metotrexato:

- ❖ **Altas dosis de Metotrexato:** La dosis de metotrexato para las indicaciones oncológicas se basa generalmente en el área de superficie corporal del paciente (m²) o el peso corporal. Se ha descrito que el riesgo de toxicidad renal aumenta con el uso de metotrexato a dosis \geq 500 mg/m².

El intervalo de las dosis terapéuticas de metotrexato en las indicaciones oncológicas es muy amplio. La dosis, vía de administración y el esquema posológico varía de acuerdo con la enfermedad oncológica a tratar, al tratamiento citotóxico concomitante (quimioterapia y radioterapia), a la situación del paciente y a la disponibilidad de medidas apropiadas quimio protectoras y/o de soporte. Por ejemplo, para algunas indicaciones como linfomas se han empleado dosis variables desde 200 mg/m² IV en dos horas hasta dosis altas de 1 a 3 g/m² en perfusión continua de 24 horas. En otras indicaciones como osteosarcoma, la dosis recomendada es 12 g/m² como infusión IV administrada en 4 horas. Debido a la variabilidad de los esquemas terapéuticos, consulte los protocolos de tratamiento aprobados en su institución.

La FDA ha realizado algunas recomendaciones para el monitoreo y terapias concomitantes cuando se utilicen regímenes de dosis intermedias o altas con metotrexato a fin de reducir el riesgo de reacciones adversas graves:

- Administrar ácido folínico de rescate en pacientes que reciben dosis de metotrexato IV de 500 mg/m² o más (ejemplo de dosis altas).
- Considerar ácido folínico de rescate para pacientes que reciben dosis de metotrexato entre 100 mg/m² a menos de 500 mg/m² (ejemplo de dosis intermedia).
- Monitorizar la creatinina sérica y los electrolitos al inicio del tratamiento y al menos diariamente durante el mismo.
- Administrar fluidos intravenosos comenzando antes de la primera dosis y continuando durante todo el tratamiento para mantener una hidratación y una producción de orina adecuada.
- Alcalinizar la orina comenzando antes de la primera dosis y continuando durante todo el tratamiento para mantener un pH urinario de 7 o mayor.
- Monitoriar la concentración de metotrexato al menos diariamente y ajustar la hidratación y la dosis de leucovorina en caso de ser necesario.
- Administrar glucarpidasa en pacientes que presentan niveles de metotrexato tóxico (>1 micromolar por litro) y un aclaramiento de metotrexato retardado debido al daño de la función renal.

❖ **Pacientes de edad avanzada:** Debido a que los pacientes de 65 años o más pueden sufrir una disminución en la función hepática o renal y presentar una menor reserva de ácido fólico, propio de la edad, debería considerarse la posibilidad de reducir la dosis. Además, se recomienda una vigilancia estrecha con el fin de detectar los primeros síntomas de toxicidad.

❖ **Disfunción renal previa:** El uso de metotrexato está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Se debe monitorizar estrechamente la función renal antes, durante y después del tratamiento, ya que el deterioro de la función renal puede provocar la acumulación de metotrexato en cantidades tóxicas o incluso daño renal adicional.

Se debe considerar una monitorización más frecuente de la función renal en caso de que pueda producirse un cambio agudo en la función renal, como deshidratación, vómitos, diarrea, o al iniciar el tratamiento con nuevos medicamentos que puedan ser nefrotóxicos, medicamentos que puedan afectar la eliminación y/o distribución del metotrexato, así como en pacientes de edad avanzada.

Resulta esencial para una administración segura de metotrexato una vigilancia de cerca de la función renal que incluye una adecuada hidratación, alcalinización urinaria y medición de los niveles séricos de metotrexato y creatinina.

Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir o suspender la dosis del fármaco hasta que la función renal mejore o se restablezca. Si el aclaramiento de la creatinina es inferior a 30 ml/min, no se debe administrar el tratamiento con metotrexato.

❖ **pH urinario menor a 7:** El tratamiento con dosis moderadamente altas y altas de metotrexato no debe iniciarse con valores de pH de la orina inferiores a 7,0. Se debe evaluar la alcalinización de la orina mediante controles repetidos del pH (valor superior o igual a 7.0) antes, durante y después

de la administración de metotrexato hasta que sus niveles séricos sean $< 0,1$ micromol/L ($0,05$ micromol/L cuando sea medible).

- ❖ **Trastornos que producen deshidratación:** Los trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad como consecuencia del aumento de los niveles del metotrexato. En estos casos, se debe interrumpir el uso de metotrexato hasta que cesen los síntomas.

Es importante determinar cualquier aumento de las concentraciones del metotrexato en las 48 horas siguientes al tratamiento, ya que puede producirse toxicidad irreversible del metotrexato.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser signos de efectos tóxicos y requieran la suspensión del tratamiento, porque de lo contrario puede producirse enteritis hemorrágica y muerte por perforación intestinal. En presencia de hematemesis, deposiciones de color negro o con sangre, se debe interrumpir el tratamiento.

Administre fluidos intravenosos comenzando antes de la primera dosis y continuando durante todo el tratamiento para mantener una hidratación y una producción de orina adecuada.

- ❖ **Pacientes con acumulación patológica de líquidos (derrames pleurales, ascitis):** La semivida de eliminación del metotrexato puede llegar a cuadruplicarse en pacientes con acumulación patológica de líquidos, por lo que, en algunos casos, puede que sea necesario interrumpir la administración de metotrexato. El grado de reducción de la dosis se debe decidir caso a caso.

❖ Interacciones medicamentosas:

Medicamento interactuante	Mecanismo de la interacción
Fármacos nefrotóxicos	<p>El uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o que inhiban el aclaramiento renal de metotrexato (ejemplo: inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aminoglucósidos, anfotericina B, macrólidos, ciprofloxacino, sulfametoxazol-trimetoprima, AINE y vitamina C) podrían aumentar la toxicidad del metotrexato al disminuir su eliminación.</p> <p>Nota: Desde el punto de vista farmacocinético, se ha documentado que los inhibidores de la tirosina cinasa como nilotinib pueden inhibir transportadores de membrana como la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o la glicoproteína P, los cuales también son usados por metotrexato para su eliminación, esto puede aumentar los niveles de metotrexato en sangre, elevando significativamente el riesgo de toxicidad por metotrexato.</p>
Fármacos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas	<p>El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica (50%), y su toxicidad puede aumentar debido al desplazamiento por otros fármacos con alta afinidad, como las sulfonilureas, el ácido aminobenzoico, los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína y las sulfonamidas, así como algunos antibióticos como las penicilinas, tetraciclinas, la pristinamicina, el probenecid y el cloranfenicol.</p> <p>Nota: Teóricamente, debido a que nilotinib tiene un 98% de unión a proteínas plasmáticas, pudo haber desplazado a metotrexato de su sitio de unión a la albúmina, lo que aumentaría la concentración de metotrexato en su forma libre, acentuando sus efectos adversos.</p>

- ❖ **Hipoalbuminemia (albúmina sérica <35 g/L):** En presencia de hipoalbuminemia aumenta la fracción libre de metotrexato, elevando el riesgo de toxicidad y alterando su distribución tisular.

Reiss et al. (2016), demostraron que la hipoalbuminemia altera la farmacocinética del metotrexato, ya que existe una correlación negativa significativa entre el nivel de albúmina y el tiempo de eliminación del metotrexato. Los pacientes con niveles de albúmina inferiores a 3,4 g/dL tuvieron un tiempo medio de eliminación del metotrexato de 72 horas, en comparación con las 96 horas de los pacientes sin hipoalbuminemia. Esto podría deberse a una disminución de la presión oncótica, lo que provocaría la acumulación de líquido en el tercer espacio al desplazarlo hacia los espacios intersticiales. Esto daría lugar a la acumulación de metotrexato en el tercer espacio y su liberación gradual con el tiempo.

Barakat et al. (2022) y Kherra et al. (2022) mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa entre la hipobalbuminemia y la toxicidad del metotrexato en niños con leucemia linfoblástica aguda.

❖ **Rescate inadecuado o tardío con ácido folínico más allá de las 48 horas posteriores al inicio de la infusión de metotrexato:**

Se recomienda el inicio de las dosis de rescate de ácido folínico a las 24 horas después de la administración de dosis intermedias y altas de metotrexato hasta que las concentraciones sanguíneas de metotrexato descendan por debajo de 0,1 micromol/L (o 0,05 micromol/L cuando sea medible).

Es importante identificar a los pacientes en las primeras 48 horas, ya que la toxicidad por metotrexato puede ser irreversible si el rescate con ácido folínico se retrasa más de 42 a 48 horas. El control de las concentraciones de metotrexato debe incluir la determinación del nivel de metotrexato a las 24, 48 o 72 horas, y la evaluación de la tasa de disminución de las concentraciones de metotrexato (para determinar cuánto tiempo continuar con el rescate con ácido folínico).

Situación en Panamá:

De acuerdo con la Base de Datos de Registros Sanitarios de Medicamentos, en Panamá se encuentran registrados 10 productos comerciales administrados por vía parenteral que contienen en su formulación metotrexato (Tabla N°1).

Tabla #1: Producto Registrado que contienen metotrexato

Nombre comercial	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
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
Metoject 50 mg/mL (10 mg) Solución Inyectable en Jeringa Precargada	Oncotec Pharma Produktion GmbH	207166
Metoject 50 mg/mL (15 mg) Solución Inyectable en Jeringa Precargada	Oncotec Pharma Produktion GmbH	207167
Metoject 50 mg/mL (20 mg) Solución Inyectable en Jeringa Precargada	Oncotec Pharma Produktion GmbH	207168
Metoject 50 mg/mL (25 mg) Solución Inyectable En Jeringa Precargada	Oncotec Pharma Produktion GmbH	207169
Metotrexato 50mg/2mL Solución Inyectable	Biau Farmacéutica S.A.	211118

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".

- ❖ Nota de Seguridad de Medicamentos 023-25/CNFV/DFV/DNFD de 10 de abril de 2025, titulada: "Factores de riesgo para reacciones hematológicas graves como la pancitopenia asociada a metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide".

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 y fallas terapéuticas, 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). Para las notificaciones de sospechas de fallas terapéuticas utilizar la plataforma digital FADDI.

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. eviQ. Management of high-dose methotrexate Toxicity. <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/prophylaxis-and-treatment/3535-management-of-high-dose-methotrexate-toxicity>. Consultado: 19 de marzo de 2026.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62121/FT_62121.html. Consultado: 19 de marzo de 2026.
3. Health Canada. En línea. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=90372>. Consultado: 19 de marzo de 2026.
4. Food and Drug Administration (FDA). En línea. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/011719s142lbl.pdf. Consultado: 19 de marzo de 2026.
5. Medicines & Health Products Regulatory Agency (MHRA). En línea <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/968dad88d22fb25d1962f5ed723fd94ecf727871> Consultado: 19 de marzo de 2026.
6. Electronic Medicines Compendium, Reino Unido [en línea] < <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1405/smpc>. Consultado: 19 de marzo de 2026.
7. Food and Drug Administration (FDA). En línea. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/071868s032lbl.pdf. Consultado: 19 de marzo de 2026.
8. Food and Drug Administration (FDA). En línea. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219293Orig1s005lbl.pdf. Consultado: 19 de marzo de 2026.
9. BRAGALONE, D. et al. 2010. Drug Information Handbook for Oncology a Complete Guide to Combination Chemotherapy Regimens. 8th ed. American Pharmacists Association. Lexi COMP. 1560p.
10. LACY, Charles; ARMSTRONG, Lora y GOLDMAN, Morton. 2007. Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals. 15to ed. Canadá. Lexi-Comp. 2148p.
11. Idasiak-Piechocka I, Lewandowski D, Świąt W, Kalinowski J, Mikosza K, Suchowiejski P, Szalek E, Karbownik A and Miedziaszczyk M (2025) Effect of hypalbuminemia on drug pharmacokinetics. Front. Pharmacol. 16:1546465. doi: 10.3389/fphar.2025.1546465.

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

EP/MD
[Firma]