

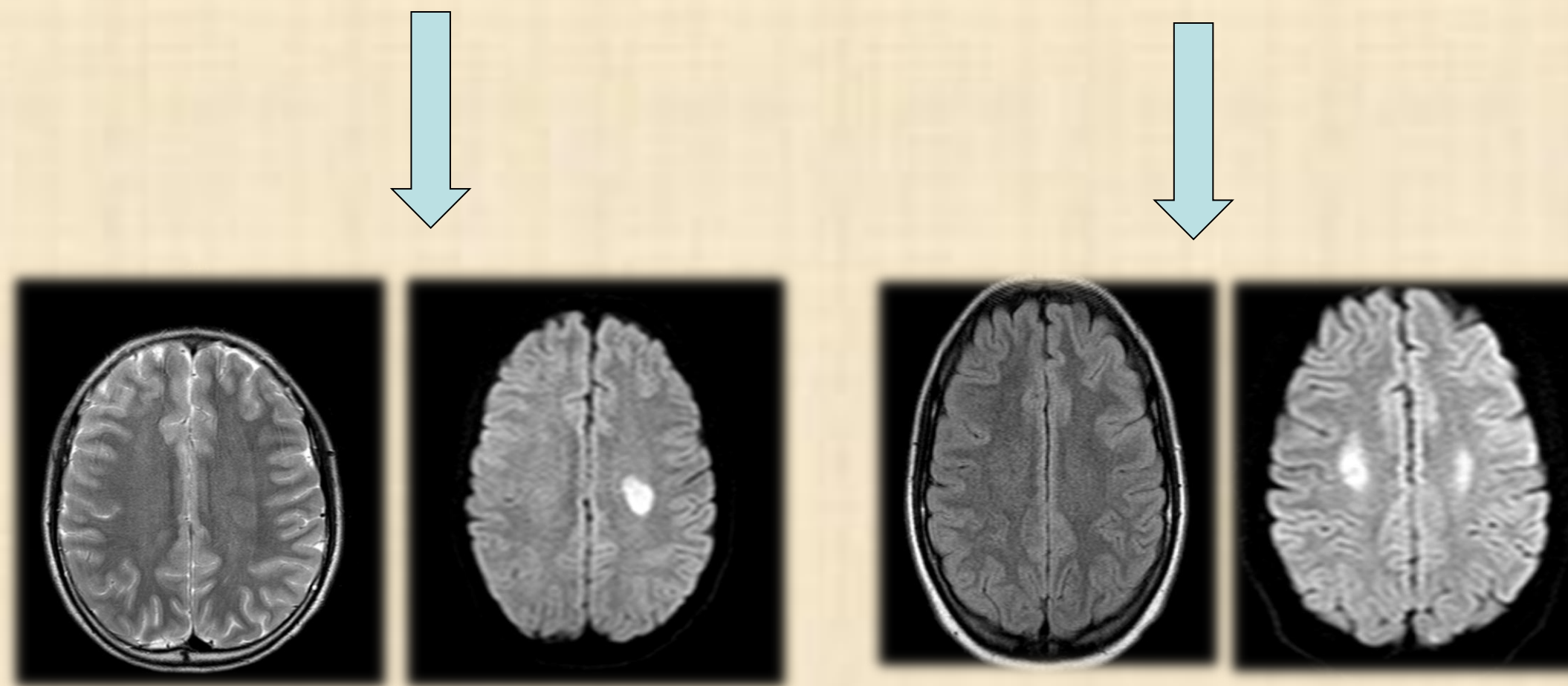


Neurotoxicidad por Metotrexato. Experiencia clínica en base a tres casos.



A. Bailén Vergara¹, G. Sabrido Bermúdez¹, A. Llombart Vidal¹, A. Rico Rodes¹, L. Ureña Horno¹, R. Jadraque Rodríguez², F. Gómez Gosálvez², C. Esquembre Menor³. Servicio de Pediatría¹, Unidad de Neurología infantil² y Unidad de Oncología infantil³ del Hospital General Universitario de Alicante.

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad, sexo y diagnóstico	♂ 16 años. Linfoma linfoblástico T.	♀ 16 años. Linfoma de Burkitt.	♂ 6 años. Leucemia aguda linfoblástica B.
Terapia con MTX	MTX iv a dosis 5g/m ² + triple intratecal 7 días previos.	MTX iv a dosis 5g/m ² y triple intratecal 5 días antes.	MTX iv a dosis 5g/m ² y triple intratecal 6 días antes.
Clínica	Torpeza, pérdida de fuerza distal y sensación de parestesias en miembro superior izquierdo.	Disartria y hemiparesia miembro superior izquierdo intermitente.	Dificultad para movilización de miembro superior e inferior izquierdo con parestesias en lengua.
Imagen	Área de restricción en la difusión en el centro semioval derecho de 2 cms, sin captación de contraste y ligera hiperintensidad en FLAIR y en T2.	Dos áreas hiperintensas en FLAIR y T2 con restricción a la difusión en ambos centros semiovais bilaterales y simétricas.	Normal
Evolución y tratamiento	Resolución completa en días. Profilaxis con dextrometorfano.	Resolución completa en días. Profilaxis con dextrometorfano.	Resolución en horas. Profilaxis con dextrometorfano.

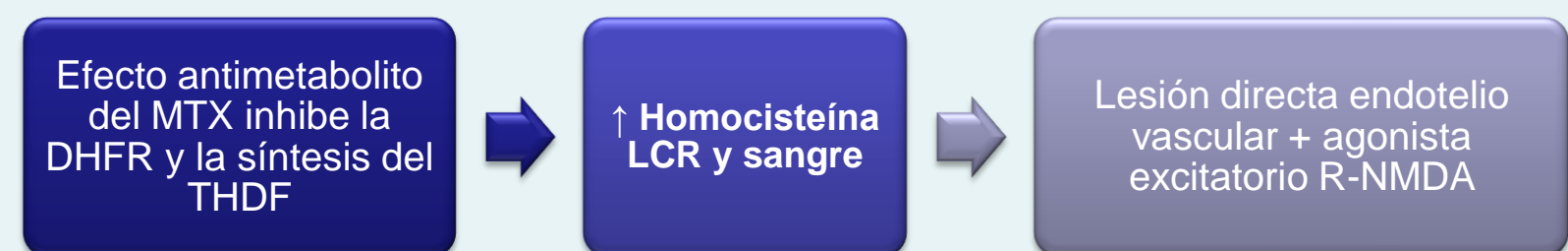


INTRODUCCIÓN

El Metotrexato (MTX) 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 y es ampliamente utilizado en el tratamiento de la leucemia, el linfoma y otros tumores sólidos en pacientes pediátricos.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos por los que el MTX provoca neurotoxicidad no se conocen bien, posiblemente son multifactoriales. En los últimos años se han propuesto diferentes teorías para explicar la toxicidad por MTX que se resumen en el siguiente esquema.



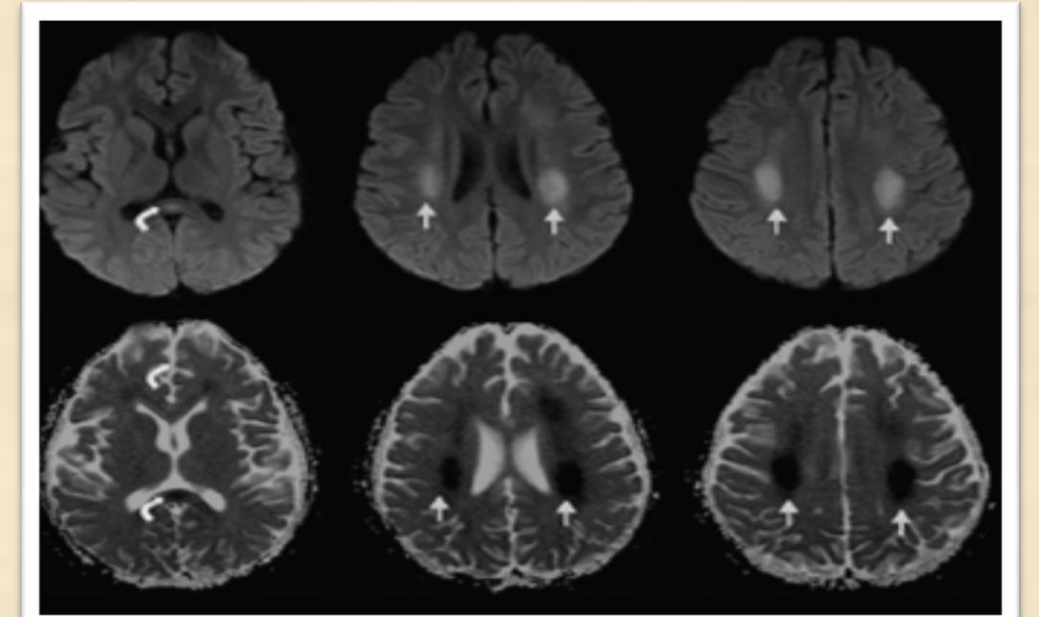
CLÍNICA

Dicho fármaco, administrado por vía intravenosa o intratecal, puede producir toxicidad en el sistema nervioso central (SNC), que se manifiesta de forma aguda (en las primeras 24 horas tras la administración), subaguda (hasta 10 días después) o tardía (de semanas a meses tras el tratamiento).

AGUDA	SUBAGUDA	CRÓNICA
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primeras 48h ✓ 3-15 % tratamiento altas dosis ✓ Somnolencia, convulsión y confusión ✓ Reversible 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Días o semanas ✓ Clínica ACVA (hemiparesia y alteraciones del lenguaje) ✓ Puede ser grave pero reversible 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Meses o años ✓ Intensidad variable ✓ Cambios personalidad, deterioro cognitivo ✓ Progresiva

DIAGNÓSTICO

- Clínico
- Imagen: en RNM áreas hiperintensas en T2 y FLAIR, ubicadas en la sustancia blanca periventricular, sobre todo a los centros semiovais y las coronas *radiatas*. Las lesiones no aparecen confinadas a territorios vasculares típicos ni suelen presentar realce con contraste. En difusión tienden a demostrar áreas bilaterales de restricción en zonas de la sustancia blanca que corresponden clínicamente a los déficits neurológicos.



TRATAMIENTO

Se ha sugerido que el dextrometorfano, un antagonista competitivo del receptor Nmetil-D-aspartato, puede disminuir la toxicidad aguda por MTX y ser potencialmente útil en reducir la toxicidad crónica.

CONCLUSIONES

Reconocer y caracterizar de forma precoz la neurotoxicidad por MTX, puede evitar al paciente la realización de pruebas invasivas y acciones terapéuticas innecesarias. Aunque el espectro clínico de la neurotoxicidad por MTX es muy variable y a veces dificulta el diagnóstico, en la mayoría de casos descritos en niños los cambios son transitorios y no dejan secuelas neurológicas.