



Reporte de caso

Intoxicación por metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. A propósito de un caso

Juan Carlos Pérez Hernández,* José Padilla Ochoa**

RESUMEN

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que reduce los niveles de tetrahidrofolato en las células por inhibición de las enzimas dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa, responsables en la síntesis de ácidos nucleicos. Este medicamento es empleado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. La mielosupresión, pancitopenia, agranulocitosis, necrosis de mucosas, entre otros, son efectos adversos y de toxicidad que pueden ocurrir durante el uso de metotrexato. Los casos de severidad toxicológica asociados a muerte han sido aquellos que presentan mielosupresión severa y procesos infecciosos concomitantes. El presente artículo reporta el caso de un paciente que se encontraba en tratamiento con metotrexato y presenta datos de toxicidad severa, proceso infeccioso concomitante y que es tratado en el Servicio de Urgencias por Toxicólogos con respuesta favorable, empleándose hiperhidratación, alcalinización urinaria, folinato de calcio y factor estimulante de colonias.

Palabras clave: Metotrexato, mielosupresión, folinato de calcio, hiperhidratación, alcalinización urinaria, factor estimulante de colonias.

ABSTRACT

Methotrexate is a folic acid antagonist which reduces the levels of tetrahydrofolate in cells by inhibiting the enzyme dihydrofolate reductase and thymidylate synthetase responsible for the synthesis of nucleic acids. This drug is used to treat inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Myelosuppression, pancytopenia, agranulocytosis, mucosal necrosis among others are side effects and toxicity that may occur during the use of methotrexate. Toxicological severe cases associated with death are those with severe myelosuppression concomitant with infectious processes. This article reports a case of a patient who was treated with methotrexate and presents severe toxicity data, and concomitant infectious process. He is treated in the emergency department by toxicologists with favorable response, using hyperhydration, urine alkalinization, calcium folinate and colony stimulating factor.

Key words: Methotrexate, myelosuppression, calcium folinate, hyperhydration, urinary alkalinization, colony stimulating factor.

* Médico Especialista en Urgencias Médico-Quirúrgicas/Toxicólogo-Clínico. Servicio de Urgencias. Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de Independencia, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Centro Toxicológico Lomas, Hospital Ángeles Lomas.

** Médico Especialista en Medicina Interna/Toxicólogo-Clínico. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de Independencia, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Pérez Hernández
Monte Real s/n, Mz. 14, Lt 1, Col. El Pedregal, 52774,
Municipio de Huixquilucan, Estado de México.
Teléfono: 16626430
E-mail: jcmedurg@hotmail.com

Recibido para publicación: 12 de octubre de 2012

Aceptado: 23 de noviembre de 2012

Abreviaturas utilizadas:

TP: Tiempo de Protrombina

TPT: Tiempo Parcial de Tromboplastina

INR: International Normalized Ratio (Razón Normalizada Internacional)

AST: Aspartato aminotransferasa

ALT: Alanina aminotransferasa

UI/L: Unidades Internacionales/Litro

DHL: Deshidrogenasa Láctica

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico (ácido pteroilglutámico), el cual reduce los niveles de tetrahidrofolato (THF) en las células por inhibición de las enzimas dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa. Tales enzimas son indispensables en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN).¹ Este medicamento es usado en altas dosis ($> 500 \text{ mg/m}^2$) en el tratamiento de enfermedades neoplásicas como: linfoma y leucemia, y en bajas dosis se utiliza en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. En este último caso, las dosis varían entre 30-100 mg/m^2 con una recomendación semanal de 5-20 mg. El MTX es la opción que se elige en primer lugar entre la comunidad médica, para el tratamiento de artritis reumatoide, por tener una relación baja de actividad/toxicidad.²

La mielosupresión, pancitopenia, agranulocitosis, cambios inflamatorios, necrosis en las mucosas, lesión hepática, fibrosis pulmonar, renal, vasculitis y lesiones cutáneas son algunos de los efectos adversos, de toxicidad, que pueden ocurrir durante el uso del MTX.¹ La severidad de estos síntomas hacen obligatoria la consideración del potencial catastrófico del uso de dosis supratrapéuticas, incluso a corto plazo. Los casos de severidad toxicológica asociados a muerte han sido aquéllos donde se presentan mielosupresión severa y procesos infecciosos concomitantes. El folinato cálcico es recomendado como terapia de rescate cuando se usa MTX en altas dosis y existen datos de intoxicación.

En este artículo se reporta el caso de un paciente con artritis reumatoide quien se encontraba en tratamiento con MTX y que excedió la dosis recomendada, con un proceso infeccioso pulmonar como complicación agregada y que es tratada en el Servicio de Urgencias de un Hospital de Salud Pública en el Estado de México. La paciente ingresó a la sala de urgencias con úlceras orales, náusea, síntomas generales, mielosupresión y compromiso inminente de función renal. Adicionalmente desarrolla un proceso infeccioso pulmonar durante su estancia. La presencia de estos síntomas aunado a la complicación por el proceso infeccioso, representaban un compromiso a la vida sin el manejo adecuado. La paciente fue tratada, con respuesta favorable, con antibiótico, hiperhidratación, factor estimulante de colonias, alcalinización urinaria y folinato de calcio.

CASO CLÍNICO

Mujer de 52 años, fue ingresada en un Hospital del Estado de México, refiere haber iniciado su cuadro una semana antes. Éste se caracteriza por presentar náusea,

astenia, adinamia, hiporexia, odinofagia, disfagia, lesiones orales y edema perioral. En conjunto estos síntomas limitan progresivamente la ingesta de alimentos lo cual es motivo de consulta. Como antecedentes de relevancia, es portadora de artritis reumatoide de cinco meses de evolución. Se encuentra en tratamiento con 15 mg de MTX por semana, 6 mg de deflazacort cada 24 horas y con 5 mg de ácido fólico vía oral cada 24 horas. En la exploración física se observa mucosa oral eritematosa con presencia de úlceras, faringe hiperémica, congestiva, con palidez tegumentaria. Los laboratorios de ingreso reportaron: leucocitos, $1.3/\mu\text{L}$; neutrófilos, $800/\mu\text{L}$; eritrocitos, $3.28/\mu\text{L}$; hemoglobina, 11.20 g/dL ; plaquetas, $102,000/\mu\text{L}$; creatinina, 1.44 mg/dL ; glucosa, 66 mg/dL ; nitrógeno ureico, 42 mg/dL ; urea, 90 mg/dL ; TP, 10.6 segundos; TPT, 29.4 segundos; INR, 1.08; sodio, 132.1 mmol/L ; potasio, 4.4 mmol/L ; cloro, 103.3 mmol/L ; AST, 78 UI/L , y ALT, 50 UI/L . El examen general de orina no reportó proteínas, hemoglobina o leucocitos.

La paciente reveló que cada semana ingería $\geq 40 \text{ mg}$ de MTX. No se midieron niveles de MTX debido a que no se cuenta con los reactivos necesarios en el hospital. Sin embargo, la paciente recibió más del doble de la dosis recomendada durante aproximadamente un mes y los paraclínicos indicaban toxicidad por metrotexate sugerido por mielotoxicidad y compromiso inminente de función renal. Los paraclínicos mostraron una cuenta leucocitaria baja de hasta 200 neutrófilos/ μL absolutos con disminución progresiva en la cifra de hemoglobina hasta 7.0 g/dL .

Los análisis de laboratorios cuatro meses antes indicaban: leucocitos $7.30/\mu\text{L}$, neutrófilos $4.20/\mu\text{L}$, hemoglobina 12.80 g/dL , plaquetas $451 \text{ ml}/\mu\text{L}$, en glucosa 95 mg/dL , nitrógeno ureico 13 mg/dL , urea 28 mg/dL , creatinina 0.47 mg/dL , proteína C reactiva 1.0 mg/dL , AST 19 UI/L , ALT 13 UI/L , DHL 148. Examen general de orina color amarillo, transparente 1.005, pH 7.0, leucocitos 2-4/campo, el resto es negativo.

Como medidas de tratamiento se inició ácido fólico en solución glucosada 5% cada seis horas, factor estimulante de colonias, alcalinización de la orina e hiperhidratación. Nunca presentó fiebre. El día dos se observó imagen radiológica compatible con infiltrado intersticial y alveolar por lo que se indicó antibiótico de amplio espectro (Figura 1). Las úlceras orales desaparecieron a las 72 horas de iniciado su manejo. Los leucocitos se elevaron hasta el $10.30/\mu\text{L}$; neutrófilos, $5.3/\mu\text{L}$; con eritrocitos, $2.81/\mu\text{L}$; plaquetas, $305,000/\mu\text{L}$, y creatinina, 0.73 mg/dL ; glucosa, 63 mg/dL ; nitrógeno ureico, 3 mg/dL ; urea, 6 mg/dL ; sodio, 143.8 mmol/L ; potasio, 4.3 mmol/L ; cloro, 114.7 mmol/L ; AST, 18 UI/L , y ALT, 13 UI/L . En el día ocho de tratamiento las pruebas de sangre regresaron a valores normales.

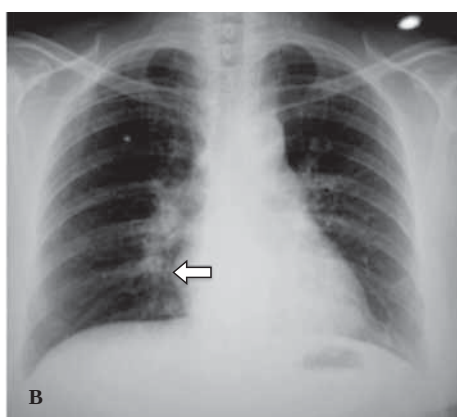
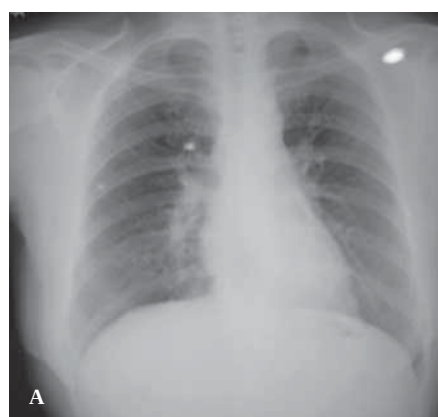
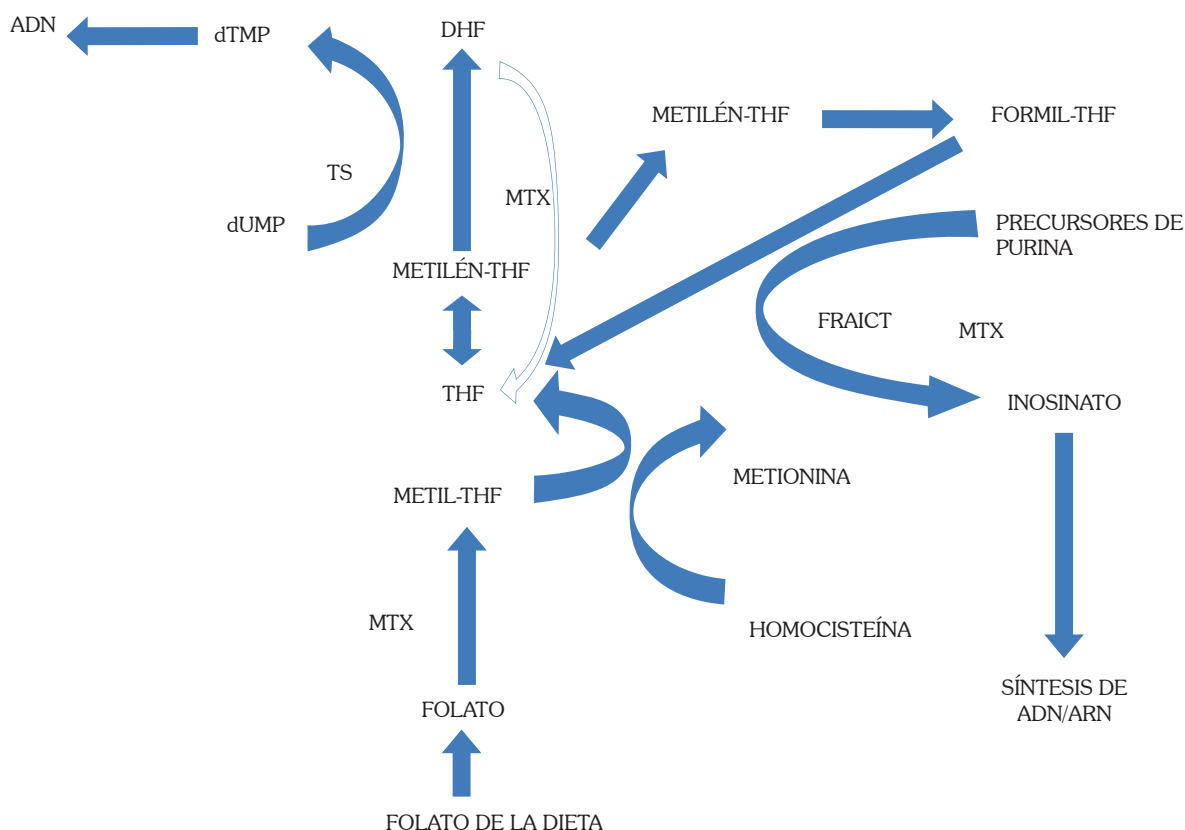


Figura 1. Radiografías torácicas comparativas. A) Radiografía cuatro meses previos a su ingreso. B) Al momento de su ingreso. La flecha indica el infiltrado intersticial y alveolar.



MTX, metotrexato; Metil-THF, N⁵ tetrahidrofolato; THF, tetrahidrofolato; Metilén-THF, N⁵⁻¹⁰ metiléntetrahidrofolato; DHF, dihidrofolato; metil THF, N⁵⁻¹⁰ metiléntetrahidrofolato; Formil-THF, N¹⁰ formiltetrahidrofolato; FRAICT, fosforribusol aminoimidazol carboxamida transformilasa; dUMP, 2' desoxiuridilato; dTMP, 2' desoxitimidilato; TS, timidilato sintetasa; ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; MTX, metotrexato.

Figura 2. Papel del folato en la síntesis de ácidos nucleicos e intervención del metotrexato.

DISCUSIÓN

Existen pocos casos de intoxicación por MTX descritos como exposición aguda, donde la principal manifestación ha sido mucositis, pancitopenia, *rash*, eleva-

ción de enzimas hepáticas, los cuales fueron tratados con ácido fólico.³

La intoxicación por MTX debe ser sospechada en cualquier paciente con náusea, vómito, dolor abdominal, hipertransaminemia y/o mielosupresión. Las ma-

nifestaciones que se presentan en sobredosis aguda o crónica son similares. La toxicidad medular es uno de los efectos más serios, que puede llevar a la muerte y ésta se puede presentar incluso a dosis bajas. En el presente reporte se expone un caso con toxicidad medular y con proceso infeccioso pulmonar concomitantes.

El folato de la dieta debe reducirse a N⁵-metilte-trahidrofolato (metil-THF) por medio de la enzima dihidrofolato reductasa, para posteriormente ser transportado por un mecanismo activo a la célula. Dentro de la célula el metil-THF es convertido a la forma de poliglutamato. Cuando el metil-THF es convertido a THF, una molécula de carbono es transferida a la homocisteína para formar metionina.

El THF puede ser convertido en N^{5,10}-metilente-trahidrofolato (metilen-THF), por medio de una reacción reversible, y éste a su vez en metil-THF o a dihidrofolato, esta última es convertida de nuevo a THF vía dihidrofolato reductasa. Este conjunto de reacciones son esenciales en la síntesis de proteínas.

Durante la conversión de metilen-THF a dihidrofolato, un carbón es transferido a 2'-desoxiuridilato para formar 2'-desoxitimidilato, requerido en la síntesis de ADN, catalizado por la timidilato sintetasa. El metilen-THF también puede ser convertido en N^{5,10}-metenil-THF y formar N¹⁰-formil-THF. Así mismo, la N¹⁰-formil-THF es nuevamente convertida en THF. Durante esta reacción un grupo carbono es transferido en una serie de reacciones para formar inosinato, el cual es usado en la síntesis de ADN y ARN. Una de las enzimas involucradas en este proceso es la fosforribosil aminoimidazol carboxamida transformilasa (Figura 2).

El MTX es un antimetabolito, análogo estructural del folato. Inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa por su unión específica en los sitios de acción de esta enzima. Este fármaco bloquea la síntesis de ADN/ARN,⁴ al reducir los niveles de timidilato, actuando de forma específica en la fase S del ciclo de división celular. Es por ello que el MTX ha sido ampliamente usado para el tratamiento del cáncer por su efecto antiproliferativo y como agente para AR.⁵

Una vez ministrado la biodisponibilidad del MTX está limitada por un mecanismo saturable de absorción intestinal. Esta droga es absorbida vía oral, parenteral e intratecal. Se puede administrar a dosis tan bajas como 30 mg/m² con absorción del 90% hasta dosis de 2-3 g/m². Por arriba de 80 mg/m² la absorción es menor del 10-20%.⁶ Dentro de sus propiedades farmacocinéticas tiene una unión a proteínas del 11-57%, un volumen de distribución de 2.6 L/kg, pK 4.3-5.5, con un metabolismo microsomal enzimático

para formar 7-hidroxiametotrexato, el cual es 200 veces menos activo. Más del 80% es eliminado por vía renal en las primeras 48 horas sin cambios por secreción tubular activa y filtración glomerular. Adicionalmente también tiene circulación enterohepática, con una vida media de siete horas.⁷ Una dosis de 1,000 mg/m² es considerada como potencialmente letal. La mortalidad por intoxicación con MTX es aproximadamente del 6%, concentrándose particularmente en aquellos pacientes donde las concentraciones no son monitorizadas.^{8,9}

El MTX entra a la célula por el mismo mecanismo de transporte activo que el folato dietético. Difunde fácilmente las membranas celulares cuando hay concentraciones mayores de 20 uM. Dentro de la célula es convertido en la forma de poliglutamato (los cuales no difunden fácilmente hacia el exterior de la célula). Su mecanismo de acción se puede dividir en tres importantes funciones: primero, inhibe competitivamente la dihidrofolato reductasa, esto lleva a un déficit intracelular de THF necesario para la síntesis de proteínas y ácido inosínico (precursor de purinas) y ácido timidílico (dinucleótido específico de ADN); segundo, inhibe directamente la timidilato sintetasa, limitando así la síntesis de nucleótidos; tercero, inhibe la fosforribosil aminoimidazol carboxamida transformilasa, la cual también afecta la síntesis de ARN y ADN. Crons-tein, afirma que la inhibición de dicha enzima causa liberación de adenosina, responsable del efecto anti-inflamatorio del MTX.¹⁰

El MTX condiciona daño en múltiples órganos, a nivel renal en altas dosis, junto con sus metabolitos (7- hidroxiametotrexato y 2,4- diamino-10-metil ácido pterico) se acumulan y precipitan en los túbulos renales, causando una necrosis tubular reversible. En tubo digestivo pueden iniciar lesiones en mucosa oral (úlceras)¹¹ y progresar hasta esófago e incluso puede inducir úlceras vaginales, por su alta tasa de recambio celular.¹² La toxicidad hepática es poco común en dosis de una vez por semana.

Uno de los efectos adversos más serios, aunque poco frecuente del MTX es la neumonitis, presentándose entre 0.9 y 1% de los casos.^{13,14} Ésta puede presentarse en pocos días de iniciado el MTX, y manifestarse clínicamente con una tos no productiva, fiebre, síntomas generales y dificultad respiratoria.¹⁵ En la radiografía se observa un infiltrado intersticial difuso o localizado.¹⁶

La prevalencia de toxicidad hematológica es aproximadamente del 3% en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato. La incidencia de pancitopenia, cuya patogenia es poco clara aún, es de 1.4%, misma que puede aumentar en caso de

interacción con otras drogas, edad avanzada, deshidratación y falla renal.^{17,18} En un estudio¹ con referencia a casos con desenlaces fatales se menciona que los mismos se debieron a necrosis hepatocelular, pancitopenia y mucositis con altas dosis de MTX.

En la evaluación clínica del paciente en la sala hospitalaria, los laboratorios juegan un papel analítico relevante, donde se observa una franca toxicidad hematológica, misma que es considerada una complicación seria.¹⁹ La leucopenia ocurre de uno a tres semanas.²⁰

Otros estudios diagnósticos de laboratorio útiles son: cuenta plaquetaria, nitrógeno ureico, creatinina, electrolitos, pruebas de función hepática, radiografía de tórax si está indicado, con el objetivo de evaluar el daño en órganos blanco y complicaciones. Los hallazgos dependen de la severidad de toxicidad, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hiperazoemia, elevación de transaminasas, fibrosis pulmonar y procesos infecciosos agregados.

En el presente caso se encontró toxicidad a nivel medular, renal, digestivo y con el desarrollo de un proceso infeccioso pulmonar. Dada la situación clínica y el riesgo de muerte se inició manejo médico inmediatamente en apoyo con toxicólogos.

Las recomendaciones de manejo incluyen: iniciar el mismo inmediatamente después de realizar el diagnóstico, en el contexto de intoxicación aguda. La piedra angular para el manejo debe ser la descontaminación gastrointestinal. Por ello, el carbón activado, el cual adsorbe el MTX, debe ser administrado tan pronto como sea posible para limitar la absorción.²¹ Sin embargo, las dosis múltiples de carbón activado no son recomendadas.²²

Una adecuada hidratación con solución de cloruro de sodio al 0.9% para mantener una uresis de 1.0-3.0 mL/kg/hora²³ y alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio son importantes para prevenir falla renal de la precipitación de MTX y sus metabolitos en pacientes que reciben de forma inadvertida dosis altas.^{23,24} La precipitación renal del MTX es favorecida cuando el pH es menor de 5.7.²⁵ Adicionalmente, la alcalinización urinaria con la administración de bicarbonato de sodio es un tratamiento que incrementa la eliminación de el MTX produciendo una orina con $\text{pH} \geq 7.5$.

El agente de rescate en el tratamiento de intoxicación por MTX es el ácido folínico, que es un metabolito, análogo estructural del ácido fólico. Su efectividad está relacionada con una pronta ministración y dosis en relación a la concentración del MTX sérico. En general, la dosis mínima recomendada de ácido folínico para el tratamiento de intoxicación por MTX es de 15

mg/m². La terapia del ácido folínico se limita a la toxicidad gastrointestinal y medular.

El objetivo de ministrar una dosis alta inicial es alcanzar una concentración igual al MTX. Las dosis subsecuentes se deben ajustar de acuerdo a las concentraciones de este último en las siguientes horas.²⁶ Algunos autores sugieren la medición seriada de MTX a las 12, 24 y 48 horas postexposición aguda con el fin de ajustar las dosis de ácido folínico durante el tratamiento. El ácido folínico debe ser otorgado hasta que las concentraciones séricas de MTX sean menores de 5×10^{-8} mol/L.²⁷ En aquellos pacientes con toxicidad de médula ósea y sin padecimiento oncológico deberá ser considerado hasta que haya recuperación del mismo, incluso después de que concentraciones del MTX no son detectables.²⁸ Esto se debe a que existe actividad intracelular por la presencia de poliglutamatos.

Los efectos adversos al tratamiento con ácido folínico que se pueden presentar incluyen reacciones alérgicas o anafilactoides. El contenido de calcio obliga a realizar una infusión lenta a una velocidad no mayor de 160 mg/min en adultos. Nunca debe ser administrado vía intratecal. La dosis de rescate de ácido folínico varía de 10-25 mg/m² intramuscular o intravenoso cada seis horas por 72 horas a 100 mg/m² cada tres horas en pacientes con falla renal.

La carboxipeptidasa G₂ es una enzima bacteriana recombinante que es usada como terapia de rescate para inactivar el MTX, en conjunto con el ácido folínico. Provoca la hidrólisis del MTX en metabolitos no lesivos, como el ácido 4-desoxi-4-amino-n10 metilpterico y el glutamato.^{29,30} La carboxipeptidasa está disponible para ser empleada en pacientes que reciben altas dosis de MTX y experimentan toxicidad o están en riesgo del mismo, presentan disminución de la función renal o retraso en el aclaramiento basado en sus concentraciones sus seriadas.

El empleo de factor estimulante de colonias granulocíticas debe ser considerado en pacientes con pancitopenia, neutropenia severa, evidencia de infección y concentraciones no detectables de metotrexato.³¹

Acerca de las técnicas extracorpóreas, al no encontrarse estudios clínicos aleatorios con respecto a la remoción del MTX en intoxicación, es difícil recomendar alguna de ellas como rutina.

En el presente caso, el cuadro clínico mejora después del día ocho de tratamiento con ácido folínico, hiperhidratación, factor estimulante de colonias y alcalinización urinaria. Nuestro caso apoya el uso de ácido folínico, hiperhidratación, factor estimulante de colonias y alcalinización urinaria como tratamiento efectivo de toxicidad por MTX.

CONCLUSIONES

La ministración de metotrexato con fines terapéuticos es una práctica común en nuestro medio donde los errores de prescripción y seguimiento han llevado a complicaciones agudas que de no ser atendidas de forma inmediata y oportuna contribuyen a una mala evolución del paciente. Reportamos el caso de intoxicación por metotrexato en dosis altas por largo tiempo con un proceso infeccioso agregado y que es manejado en un Servicio de Urgencias por toxicólogos y urcenciólogos con adecuada respuesta.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a la Dra. Rosa Julia Merlos López y el Dr. Juan Manuel Martínez Noriega, miembros del equipo de Reumatología del Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia por su asistencia y al Dr. Isaac Cervantes Sandoval por sus sugerencias y comentarios en el manuscrito, miembro activo del *Department of Neuroscience, The Scripps Research Institute*, Jupiter FL.

BIBLIOGRAFÍA

- Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 2006; 156: 154-157.
- Seçkin Ü, Borman P, Bodur H, Han Ö, Gön B. Romatoid artritli bir olguda metotreksat tedavisini bağılı hızlanmış nodül gelişimi. *Türk J Rheumatol* 2000; 15: 137-140.
- Alfaro J, Von Munlenbrock R, Burgos N et al. Intoxicación aguda con metotrexato usado con fines abortivos: descripción de dos casos. *Rev Med Chil* 2000; 128: 315-318.
- Benedek TG. Methotrexate: from it's introduction to non-oncologic there tics to anti-TNF Clin Exp Rheumatol 2010; 28: S3-8.
- Singer O, Gibofsky A. Methotrexate *versus* leflunomide in rheumatoid arthritis: what is new in 2011? *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (3): 288-292.
- Bleyer WA. The clinical pharmacology of methorexate: New applications of an old drug. *Cancer* 1978; 41: 36-51.
- Hillson JL, Furst DE. Pharmacology and pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 23: 757-778.
- Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, Rosenberg SA, Chabner BA. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med* 1977; 297: 630-634.
- Von Hoff DD, Penta JS, Helman LJ, Slavik M. Incidence of drug-related deaths secondary to high-dose methotrexate and citrovorum factor administration. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 745-748.
- Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 23: 739-755.
- Del Pozo J, Martínez W, García-Silva J, Almagro M, Peña-Penabaz C et al. Cutaneous ulceration as an sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 450-452.
- Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 306-318.
- Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1829-1837.
- Bartram SA. Experience with methotrexate-associated pneumonitis in northeastern England: comment on the article by Kremer et al. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1327-1328.
- Schnabel A, Dalhoff K, Bauerfeind S, Barth J, Gross WL. Sustained cough in methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 277-282.
- Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP 3rd. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 243-252.
- Yang CP, Kuo MC, Guh JY, Chen HC. Pancytopenia after low dose methotrexate therapy in a hemodialysis patient: case report and review of literature. *Renal Fail* 2006; 20: 95-97.
- Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low dose methotrexate-induced pancytopenia. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 84-87.
- Gaies E, Jebabli N, Trabelsi S, Salouage I, Charfi T et al. Methotrexate side effects: review article. *J Drug Metab Toxicol* 2012; 3: 125.
- Bertino JR. Clinical pharmacology of methotrexate. *Med Pediatr Oncol* 1982; 10: 401-411.
- Grimes DJ, Bowles MR, Buttsworth JA et al. Survival after unexpected high serum methotrexate concentrations in a patient with osteogenic sarcoma. *Drug Sat* 1990; 5: 447-454.
- AACT/EAPCCT. Position statement: position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 731-751.
- Christensen ML, Rivera GK, Crom WR, Hancock ML, Evans WE. Effect of hydration on methotrexate plasma concentrations in children with acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 797-801.
- Sand TE, Jacobsen S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 453-456.
- Fox RM. Metotrexate nephrotoxicity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1979; 5: 43-44.
- Kepka L, De Lassence A, Ribrag V et al. Successful rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity and acute renal failure. *Leuk Lymphoma* 1998; 29: 205-209.
- Gibbon BN, Manthey DE. Pediatric case of accidental overdose of oral methotrexate. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 98-100.
- Mackinnon SK, Starkebaum G, Willkens RF. Pancytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 15: 119-126.
- Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G et al. Carboxipeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer* 2005; 92: 480-487.
- Gorostegui M, Martínez E, Llorca A, Gros L, Dapena JL, Hidalgo E et al. Carboxipeptidasa G2 (CPDG2) en el rescate de la neurotoxicidad inducida por metotrexato a altas dosis (MTXHD). *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 434-446.
- Steger J, Mader RM, Gnant MFX et al. GM-SCF in the treatment of a patient with severe methotrexate intoxication. *J Intern Med* 1993; 233: 499-502.