

## Revisión de caso

# Pancitopenia inducida por bajas dosis de metotrexato

## *Low dose methotrexate induced pancytopenia*

**Daniel Felipe González-Martínez<sup>1</sup>, Carlos Ernesto Cabrera-Velasco<sup>2</sup>, Paulo Andrés Chilitio-Zemanate<sup>3</sup>, José Luis Verhelst-Solano<sup>4</sup>**

### Fecha correspondencia:

Recibido: noviembre 30 de 2018.

Revisado: abril 18 de 2019.

Aceptado: mayo 9 de 2019.

### Forma de citar:

González-Martínez DF, Cabrera-Velasco CE, Chilitio-Zemanate PA, Verhelst-Solano JL. Pancitopenia inducida por bajas dosis de metotrexato. Rev CES Med 2019; 33(2): 119-125.

### Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.2.5)

[cesmedicina.33.2.5](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.2.5)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

### Sobre los autores:

1. Estudiante de Medicina - Universidad del Cauca - Hospital Universitario San José.

### Comparte



## Resumen

El metotrexato es un agente que antagoniza el metabolismo del ácido fólico reduciendo los niveles de tetrahidrofolato en las células, inhibiendo su replicación y la síntesis de proteínas. Actualmente, se emplea en el tratamiento de diversas enfermedades malignas o inflamatorias. Tiene descritos numerosos efectos tóxicos, tanto a dosis altas en esquemas quimioterapéuticos como bajas de larga duración para inmunosupresión, los cuales incluyen compromiso hepático, neurológico, cutáneo, gastrointestinal y, con menor frecuencia, afección pulmonar y hematológica. Se reporta el caso de un paciente de edad avanzada quien se encontraba en tratamiento con metotrexato por más de cuatro años y acudió al servicio de urgencias con toxicidad severa resaltándose pancitopenia y concomitantemente choque séptico, quien, a pesar del manejo establecido, presentó evolución clínica desfavorable. Se resalta la importancia de tener en cuenta esta toxicidad dado su subregistro en Colombia y la repercusión que puede tener en un paciente incluso al establecer el manejo adecuado.

**Palabras clave:** Metotrexate, Toxicidad, Pancitopenia.

## Abstract

Methotrexate is an agent that antagonizes the metabolism of folic acid by reducing the levels of tetrahydrofolate in cells, which inhibits cellular replication and protein synthesis. It is currently used in the treatment of various malignancies and some inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. It has described numerous toxic effects both at high doses in chemotherapeutic schemes and long-term low doses for immunosuppression; these include renal, hepatic, neurological, cutaneous, gastrointestinal, and much less frequently pulmonary and hematological involvement. This article reports the case of an elderly patient who was in treatment with methotrexate for more than four years and went to the emergency department with severe toxicity highlighting pancytopenia and concomitant septic shock, whom despite the established management presented a poor response. The importance of taking into account this toxicity is highlighted given the underreporting in Colombia and the impact it can have on a patient even when establishing the appropriate management.

**Keywords:** Methotrexate, Toxicity, Pancytopenia.

2. Médico General - Hospital Universitario San José – M.Sc. en Ciencias Biomédicas - Universidad del Quindío.

3. Residente de Medicina interna - Universidad del Cauca – Hospital Universitario San José.

4. Médico Internista – Hospital Universitario San José - Docente - Universidad del Cauca .

Se reporta al menos un evento adverso hasta en el 72,9 % en pacientes con terapia farmacológica con metotrexate a bajas dosis por un promedio de 36,5 meses.

## Introducción

El metotrexato fue utilizado por primera vez en el tratamiento de una enfermedad humana en 1948 y actualmente tiene múltiples indicaciones, entre las que se destacan diferentes tipos de neoplasias, artritis reumatoide y psoriasis, entre otros (1). Es un análogo del ácido fólico que compite con este y con el ácido folínico para ingresar a la célula, en donde es sometido a poliglutamación por la enzima folato-poliglutamasa, lo cual no solo evita su salida al espacio extracelular, si no también le permite la unión a la enzima dihidrofolato reductasa con una afinidad mil veces mayor que el ácido fólico, evitando la formación de un componente importante en la síntesis de purinas y pirimidinas denominado tetrahidrofolato, inhibiendo la síntesis de ADN con lo cual la célula no puede reproducirse ni sintetizar proteínas (2,3).

Las reacciones adversas por metotrexate se han evidenciado tanto en individuos a los que se les administran dosis superiores a los 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y empleadas en enfermedades malignas (3), como en pacientes con enfermedades inflamatorias y en las cuales se manejan dosis entre 10 y 30 mg por semana, en donde su toxicidad es dependiente de la duración y el efecto acumulativo del tratamiento. Se reporta al menos un evento adverso hasta en el 72,9 % en pacientes con terapia farmacológica con metotrexate a bajas dosis por un promedio de 36,5 meses (3,4).

Los efectos adversos más frecuentemente asociadas al uso de dosis altas de metotrexate son hepatotoxicidad, mielosupresión, mucositis y, en menor frecuencia compromiso renal (2). Por otra parte, en pacientes con consumo prolongado en dosis bajas, los principales eventos son las molestias gastrointestinales como la estomatitis, las úlceras y sangrados, seguidos por las alteraciones en las pruebas de función hepática, manifestaciones cutáneas leves como eczema, alteraciones neurológicas (que incluyen cefalea, visión borrosa) y las alteraciones hematológicas (que incluyen la pancitopenia con una incidencia entre el 2-4 %), siendo el aumento del volumen corpuscular medio un hallazgo que precede el desarrollo de mielosupresión (4,5).

El presente artículo presenta el caso de una paciente que acudió con un cuadro de pancitopenia, falla hepática y renal, sepsis asociada y una historia de tratamiento prolongado con dosis bajas de metotrexato. Se discuten los antecedentes que pudieron servir de factores de riesgo, los posibles agravantes del evento agudo, las medidas terapéuticas empleadas y las dificultades en el manejo con posible asociación al desenlace clínico adverso.

Debido a que en el momento de la realización del artículo no fue posible contactar a la familia de la paciente para firma de consentimiento informado, se enfocó el documento en el caso clínico, sin información que pudiera llevara a la identificación de la paciente de manera directa o indirecta con el fin de conservar total confidencialidad. Fue revisado y aprobado por el comité de bioética de la institución considerando que se trata de un evento poco frecuente por sus limitados reportes y la importancia de dar a conocer a la comunidad científica esta información que puede ser útil tanto en la práctica clínica como de sustento para desarrollar futuros proyectos de investigación. No se recibió financiación ni apoyo de ninguna institución que suponga conflicto de intereses

## Caso clínico

Mujer de 75 años con historia de artritis reumatoide de cincuenta años de evolución, también con hipertensión arterial, hipotiroidismo, un evento de trombosis venosa profunda e infecciones urinarias a repetición. Se encontraba en manejo con losartán, levotiroxina, furosemida, tramadol, ácido acetil salicílico y pantoprazol. Para la artritis recibía 12 mg/día de deflazacort, 250 mg de cloroquina y 2,5 mg de metotrexato de lunes a viernes, 5 mg los sábados y 7,5 mg los domingos.

Hasta dos meses antes de su consulta recibió 1 mg diario de ácido fólico y 12,5 mg de metotrexato semanales. La terapia con este último llevaba más de cuatro años seguidos y los últimos paraclínicos tomados en esa ocasión mostraban un hemoleucograma con volumen corpuscular medio de 108 fL, recuentos celulares normales y una creatinina sérica de 1,05 mg/dL.

Ingresó al servicio de urgencias por cuadro de más de 20 días que inició con aparición de lesiones orales y odinofagia con posterior asociación a dolor abdominal, náuseas, astenia, adinamia y múltiples episodios eméticos que la llevan a la intolerancia de la vía oral en las últimas 24 horas.

En la evaluación inicial se encontró una tensión arterial de 80/40 mm/Hg, 102 latidos por minuto, 20 respiraciones por minuto, 36,5°C de temperatura y saturación arterial de oxígeno de 92 % sin necesidad de suplementación. Al examen físico estaba en regulares condiciones generales, icterica con palidez generalizada, edema y ulceraciones en mucosa oral, con dolor a la palpación abdominal en flancos y no se evidenciaron inflamación o deformidades articulares.

Ingresó al servicio de urgencias por cuadro de más de 20 días que inició con aparición de lesiones orales y odinofagia con posterior asociación a dolor abdominal, náuseas, astenia, adinamia y múltiples episodios eméticos.

Sus paraclínicos mostraban un recuento de 1 000 leucocitos/mL y 100 neutrofilos/mL, volumen corpuscular medio de 104,5 fL, 8,8 g/dL de hemoglobina y 84 000 plaquetas/mL. El frotis de sangre periférica reportó dos normoblastos por cada 100 leucocitos, hipocromia ligera, macrocitosis ++, policromacia ligera, poiquilocitosis moderada y presencia de dacriocitos +, equinocitos + y ovalocitos+; reticulocitos: 0,2 %. Los niveles de creatinina sérica eran de 6,2 mg/dL, nitrógeno ureico sérico de 97 mg/dL, proteína C reactiva mayor de 35 mg/dL, International normalized ratio (INR) 1,16, PTT 34,5, aspartato transaminasa (AST): 20 U/L, alanino transaminasa (ALT): 17U/L, fosfatasa alcalina: 54 U/L, deshidrogenasa láctica (LDH): 189 U/L, bilirrubina total: 4,27 mg/dL, con directa de 2,44 mg/dL, albumina: 2,3 g/dL, proteínas totales: 5,4 g/dL. Una radiografía de tórax reportó infiltrados intersticiales retículo-nodulares bilaterales sin infiltrados alveolares; el uroanálisis reportó piuria, bacteriuria (bacilos gram negativos) y proteinuria de 50 mg/dL; la medición del nivel sérico de metotrexato no estaba disponible en la institución.

Ante choque séptico de origen urinario, lesión renal aguda oligúrica, pancitopenia y elevación de enzimas hepáticas se le inició manejo con cristaloides, soporte vasoactivo y antibiótico de amplio espectro. Al segundo día de manejo se evidenció trombocitopenia (10 000 plaquetas/mL) y anemia severas (6,8 g/dL de hemoglobina) por lo que se transfundieron una unidad de glóbulos rojos y seis de plaquetas. Se iniciaron medidas para alcalinización de la orina, ácido fólico 5 mg y factor estimulante de colonias, considerado intoxicación por metotrexato. Al cuarto día de manejo hay ligera mejoría de su condición clínica y esto permite suspender vasoactivo; sin embargo, desarrolla neumonía asociada a los cuidados de la salud, con lo que su condición se deteriora aún más falleciendo al sexto día del ingreso.

## Discusión

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que según la actualización de los lineamientos del 2016 de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) debe ser utilizado como primera estrategia de tratamiento en casos de artritis reumatoide (7). Al ingreso a esta institución y en sus hospitalizaciones previas la paciente manifestó el antecedente de dicha enfermedad por tiempo prolongado, razón por la cual se encontraba recibiendo el fármaco por más de cuatro años documentados y en dosis que se encontraban en el rango recomendado (3), aunque no en la frecuencia sugerida según las guías, puesto que recibía diariamente el fármaco, lo cual se ha asociado con mayor toxicidad con respecto a la dosis semanal, lo cual pudo haber influido en la presentación del cuadro (8). Por otra parte, considerando que en pacientes con tratamiento de hasta 36,5 meses se ha reportado de 0,96 a 1,4 % de pancitopenia y que la toxicidad se ha vinculado más a la duración de la exposición que a la dosis de la misma, este sería el principal factor de riesgo de la paciente para desarrollar su cuadro clínico (4,9).

También se evidenciaron niveles bajos de albumina sérica, insuficiencia renal y consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones; características que se asocian a mayor y más severa toxicidad, ya que en primer lugar la hipoalbuminemia permite mayores niveles libres del fármaco y por ende mayor captación celular (6,10). En segundo lugar, la disminución en la filtración glomerular prolonga el tiempo de circulación del fármaco, lo que aumenta la exposición, hecho que también se hace presente en los individuos de edad avanzada (5,11,12); finalmente, los inhibidores de bomba de protones pueden disminuir hasta un 27 % la eliminación renal del metotrexato (13).

Los niveles bajos de albumina sérica, la insuficiencia renal y el consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones se asocian a mayor y más severa toxicidad.

Se encontraron varios factores que prolongan la exposición a los efectos del fármaco y si se considera que la elevación de volumen corpuscular medio se encuentra descrita como un posible predictor de complicaciones hematológicas por el antimetabolito, el hecho de que la paciente tuviera un reporte de macrocitosis dos meses antes del cuadro clínico sugería que sus reservas de tetrahidrofolato estaban bajas (14), por lo que haber suspendido el suplemento de ácido fólico considerado factor protector en el tratamiento con metotrexato para los eventos gastrointestinales y hepáticos (15) la dejó en un estado aun mayor de vulnerabilidad.

Si bien en la paciente no fue posible obtener los niveles séricos de metotrexato por limitaciones técnicas en la institución, lo agudo de la presentación clínica, los hallazgos en el extendido de sangre periférica (ausencia de hallazgos que sugieran malignidad), la presentación con mucositis -que es un hallazgo habitual en este tipo de intoxicaciones- (9,16) y los antecedentes, permiten relacionar el caso clínico a los efectos adversos graves del medicamento.

Pese a que la paciente recibió el manejo que hasta ahora se ha descrito para esta intoxicación y que incluye el suministro de líquidos endovenosos y la alcalinización de la orina (para evitar la cristalización y el depósito del fármaco a nivel renal con el fin de aumentar su eliminación), el suplemento de ácido fólico (que sirva de sustrato al metabolismo intervenido), la administración de factor estimulante de colonias (para incrementar el recuento celular y el soporte con hemoderivados faltantes en pro de estabilizar hemodinámicamente) (17-19), la respuesta clínica no fue satisfactoria y falleció luego de seis días de manejo.

Muy probablemente el desenlace fatal en este caso se debe más al nivel de compromiso con el que llegó, puesto que en los casos de recuperación usualmente se evidencia mejoría en recuentos celulares luego de una a dos semanas (1,16,19) y el compromiso multiorgánico, tanto por la intoxicación como por la sepsis, sumado a la avanzada edad de la paciente (10,11,16), no le permitieron soportar el cuadro. Es destacable que no se contó con ácido folínico como coadyudante en el manejo.

La pancitopenia inducida por metotrexato es una enfermedad que si bien no es tan frecuente, requiere especial atención por el elevado riesgo de complicaciones que implica. En Colombia solo hay reportes de efectos adversos asociados al uso de altas dosis del fármaco en enfermedades malignas (20), posiblemente porque el adecuado seguimiento de los individuos que reciben bajas dosis se lleva a cabo por el especialista en reumatología y en el país se tienen muchas barreras administrativas, geográficas, económicas y culturales que dificultan el acceso a los servicios médicos (21), lo cual indica que muy probablemente exista un grave subregistro de estos eventos.

Lo anterior sugiere la necesidad de un estricto seguimiento de los pacientes que reciben esta terapia, en consonancia con las recomendaciones internacionales y donde se consigna la frecuencia con que se deben evaluar los individuos recibiendo estos fármacos (3-5). Además, considerando las barreras de acceso a la salud, puede considerarse la elaboración de programas de capacitación para médicos generales, a los cuales la población acude más fácilmente; lo cual permitiría detectar tempranamente este tipo de complicaciones.

En los casos de recuperación usualmente se evidencia mejoría en recuentos celulares luego de una a dos semanas. Es necesario un estricto seguimiento de los pacientes que reciben esta terapia, en consonancia con las recomendaciones internacionales y donde se consigna la frecuencia con que se deben evaluar los individuos recibiendo estos fármacos.

## Bibliografía

1. Romero Candel G, Tejada Cifuentes F. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clínica Med Fam* [Internet]. 2005;9(3):159-66.
2. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* [Internet]. 2016;21(12):1471-82.
3. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086-93
4. Salliot C, Van Der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1100-4.
5. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia C O, Cuellar ML, Espinoza LR, Gutierrez-Ureda S, et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(2):272-6.
6. Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate-induced pancytopenia: Serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology*. 2005;44(8):1051-5.

7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*: 2017; 76(6), 960-977.
8. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Annals of the Rheumatic Diseases*: 2016. 68(7):1094-1099.
9. Goldie JH, Price LA, Harrap KR. Methotrexate toxicity: Correlation with duration of administration, plasma levels, dose and excretion pattern. *Eur J Cancer*. 1972;8(4):409-14.
10. Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate-induced pancytopenia: Serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology*. 2005;44(8):1051-5.
11. Mori S, Hidaka M, Kawakita T, Hidaka T, Tsuda H, Yoshitama T, et al. Factors associated with myelosuppression related to low-dose methotrexate therapy for inflammatory rheumatic diseases. *PLoS One*. 2016;11(4):1-13.
12. Arakawa Y, Arakawa A, Vural S, Mahajan R, Prinz JC. Renal clearance and intracellular half-life essentially determine methotrexate toxicity: A case series. *JAAD Case Reports*. 2019; 5(1): 98-100.
13. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(1):44-9.
14. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*. 1989;32(12):1592-6.
15. Shea B, Swinden M V, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1049-60.
16. Rajnics P, Kellner VS, Kellner A, Karadi E, Kollar B, Egyed M. The hematologic toxicity of methotrexate in patients with autoimmune disorders. *J of Neoplasms*. 2017; 2(1):1-6.
17. Sand TE, Jacobsen S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981;19(6):453-6.
18. Steger Gg, Mader Rm, Gnant Mfx, Marosi C, Lenz K, Jakesz R. Gm-Csf in the treatment of a patient with severe methotrexate intoxication. *J Intern Med*. 1993;233(6):499-502.
19. Pérez Hernández JC, Ochoa JP. Intoxicación por metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. A propósito de un caso Juan. *Arch Med Urgenc México*. 2012;4 n.3:125-30.

20. Córdoba Núñez MA, Guzmán Cruz PC, Azuero SA. Neutropenia febril y pancitopenia aguda en pacientes con leucemia linfocítica aguda posterior a consolidación con metotrexato en el Centro Javeriano de Oncología durante el periodo 2012-2014. *Univ Med* 2014;55(4):383-9.
21. Vargas J, Molina G. Acceso a los servicios de salud en seis ciudades de Colombia: limitaciones y consecuencias. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*: 2009; 27(2):121-130.