

TOXICIDAD MEDULAR POR METOTREXATO A DOSIS BAJAS EN ADULTOS MAYORES

Facundo Vergara*, Diego Pinna*

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) es una de las drogas de primera elección para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR).

Sus efectos adversos (EA) han sido relacionados con el mal uso de la droga, su asociación con otros medicamentos y la presencia de insuficiencia renal, entre otros factores. No se ha logrado establecer claramente la edad avanzada como predisponente para el desarrollo de EA.

La pancitopenia es una de las complicaciones más severas asociada al tratamiento con MTX, aunque de presentación poco frecuente.

Aquí se presenta un caso de pancitopenia asociada al uso de MTX en bajas dosis, en un adulto mayor con AR de diagnóstico reciente.

CASO CLÍNICO

Una paciente de 80 años con diagnóstico de AR seropositiva, 10 meses atrás, en tratamiento con MTX 10 mg semanales más ácido fólico 5mg. Consulta al hospital por hiporexia, epistaxis y hematuria macroscópica de 3 días de evolución. La paciente había suspendido el tratamiento por decisión propia y, reiniciado un mes antes de la internación, a iguales dosis.

Un mes atrás había presentado un traumatismo con fractura de cadera que requirió tratamiento quirúrgico. Por esta razón se encontraba recibiendo antiinflamatorios no esteroideos al momento de la internación.

Al examen físico se constata T° 37°9, taquicardia sinusal, taquipnea, mucositis; epistaxis y hematomas subcutáneos en brazo y muslo derechos.

En estudios complementarios hematócrito de 23%, hemoglobina 7.4 mg/dl, recuento de plaquetas 3.000 por ml, recuento de glóbulos blancos 1.630 por ml con 28% de segmentados (presentaba hemograma previo de dos meses atrás dentro de parámetros normales); Creatininemia de ingreso 0,22 mg/dl, urea 55 mg/dl; proteinograma electroforético con hipoalbuminemia y el resto de las fracciones normales, recuento de reticulocitos 0,05% con valor absoluto de 2300 por ml; coombs negativa, haptoglobina normal.

Se interpretó el cuadro como neutropenia febril por lo que se decidió suspender el MTX e iniciar tratamiento antibiótico empírico con ceftazidima y amikacina, previa toma de varias muestras para cultivo. Además requirió transfusión de dos unidades de glóbulos rojos.

Evaluada por el servicio de hematología se realiza biopsia de médula ósea, que informa ausencia de megacariocitos con hipoplasia moderada de la serie roja y granulocítica. Por lo que

se inició infusión de ácido fólico endovenoso. La aplasia se atribuyó al MTX.

La paciente comenzó a manifestar mejoría clínica y recuperación medular a los 5 días del ingreso. Iniciada la recuperación hematopoyética de manera espontánea se administraron 300 mcg de filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) por única vez. Luego de eso logró una rápida mejoría del recuento de neutrófilos.

Es dada de alta hospitalaria 13 días después de su ingreso con resolución del síndrome febril (completó diez días de tratamiento antibiótico en internación). Hemograma de egreso. Hematócrito 26%; hemoglobina 8,6 mg/dl; recuento de plaquetas 487.000 por ml; recuento de glóbulos blancos 13.260 por ml con 76% de segmentados.

DISCUSIÓN

El MTX desde su descubrimiento para el tratamiento de la AR continua siendo una droga de primera elección dada su eficacia y perfil de seguridad sobre otras drogas modificadoras de la enfermedad^{1,2}.

Se le han atribuido efectos antiinflamatorios por distintas vías. Su baja capacidad de unión a proteínas del suero y gran distribución tisular justifican su acumulación y muchos de sus efectos adversos más severos. Es una droga de eliminación renal, con escasa eliminación por diálisis³.

Entre sus principales efectos adversos se encuentran los gastrointestinales, mientras que la pancitopenia es una rara complicación con una tasa de incidencia a largo plazo de entre 0,96 y 1,24 %. Algo más frecuente, en cambio son las citopenias aisladas^{2,4,5}. Muchos de sus efectos adversos pueden prevenirse con la administración conjunta de folato, separada de la administración de MTX al menos 12hs.^{3,6} En cuanto a la patogenia de su toxicidad medular se han implicado múltiples factores, incluyendo polimorfismos genéticos en nucleótidos aislados en el gen que codifica la proteína metileno-tetrahidrofolato reductasa, enzima que participa en el metabolismo de las purinas y es uno de los blancos de acción del MTX.³

Se han relacionado las dosis y formas de administración con la incidencia de efectos adversos. En una revisión sistemática de estudios randomizados, controlados se concluyó que es menor la toxicidad con el inicio del tratamiento a bajas dosis de MTX y con aumento escalonado lento⁷. Igualmente existen casos publicados de toxicidad medular aún con bajas dosis.⁸

Es significativa la evidencia que vincula un aumento de la incidencia de estos efectos asociado al deterioro de la función renal.^{4,6,9,10}

También se han descripto asociaciones con otras drogas, fundamentalmente antiinflamatorios no esteroideos y la polimedición^{4,6,9,11}.

A pesar de la creencia de su mayor toxicidad en adultos

Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM). Mar del Plata, Argentina.

mayores, esto no ha sido demostrado e incluso existe numerosa evidencia a favor de la seguridad del MTX en este grupo etario, sobre todo cuando es utilizado en bajas dosis.^{10,12,13}

Dada la severidad de la pancitopenia como complicación del tratamiento con metotrexato es importante que el médico esté alerta acerca de su posible aparición. Se sugieren controles de hemograma frecuentes asociados al inicio del tratamiento y aumentos de dosis.¹⁴

BIBLIOGRAFÍA

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Early rheumatoid arthritis. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN publication no. 123)
2. 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;68:1100–1104.
3. Tian H, M.D., and Cronstein BN, M.D. Understanding the Mechanisms of Action of Methotrexate. Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007;65:168-73
4. Gutierrez-Ureña S MD, Molina JF MD, García CO MD, Cuéllar ML MD, Espinoza LR MD Professor and Chief. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1996. Volume 39, Issue 2, pages 272–276, February 1996
5. Calvo-Romero JM. Severe pancytopenia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001;35:1575-7
6. M Hoekstra, A E van Ede, C J Haagsma, M A F J van de Laar, T W J Huizinga, M W M Kruijssen, R F J M Laan. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:423–426
7. K Visser, D van der Heijde. Optimal dosage and route of administration of Methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094–109
8. Michael Sosin, Sunil Handa. Low dose methotrexate and bone marrow suppression. *BMJ VOLUME* 326 1 FEBRUARY 2003
9. A. Y. N. Lim, K. Gaffney and D. G. I. Scott. Advance Access publication 18 May 2005. Concise Report. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005;44:1051–1055
10. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995 Feb;22(2):218-23.
11. Josiane Bourré-Tessier, Boulos Haraoui. Methotrexate Drug Interactions in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology* July 1, 2010 vol. 37 no. 7 1416-1421
12. Boaz Hirshberg, Mordechi Muszkat, Ora Schlesinger, Alan Rubinow. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2000;76:787–789
13. C. BOLOGNA, P. VIU, C. JORGENSEN and J. SANY. Service <timunologie, CHU Gui-de-Chauliac, Montpellier, France. Effect of Age on the efficacy and tolerance of methotrexate in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1996;35:453-457
14. British Society for Rheumatology. National guidelines for the monitoring of second line drugs. <https://www.msecportal.org/portal/editorial/Publicpages/bsr/536883013/3.doc> (accessed 24 September 2002). (Accepted 28 June 2002)