

Open Acces



# PANCITOPENIA EN UNA PACIENTE EN TRATAMIENTO CON METROTEXTATE. A PROPÓSITO DE UN CASO

Viviana Katherine Vélez Cedeño<sup>1</sup>, Laja Llorc Sansó<sup>2</sup>, Carme Florensa Piró<sup>2</sup>, Rocío Alejandra Olivares Alviso<sup>3</sup>, Inocencia Bobadilla Machin<sup>2</sup>, María Antonia Navarra Echeverría<sup>2</sup>

## RESUMEN

El metotrexato se considera actualmente la primera línea de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. La pancitopenia, una complicación infrecuente pero potencialmente mortal de la terapia con metotrexato, puede aparecer repentinamente y sin signos de advertencia. Puede ocurrir temprano dentro de 1-2 meses después de comenzar el metotrexato, independientemente de la dosis y la vía de administración, cuando raramente es evitable, posiblemente reflejando una reacción idiosincrásica. Dado que la prevalencia de la artritis reumatoide está aumentando en las últimas décadas, principalmente en pacientes de edad avanzada, es importante que los pacientes que toman este medicamento sean controlados por efectos secundarios hematológicos ya que la pancitopenia inducida por metotrexato es más común de lo esperado y probablemente esté infranotificado. Valga decir que los pacientes que toman metotrexato también necesitan pruebas analíticas periódicas ya que es preciso controlar además su función renal y su función hepática.

## Pancitopenia en una pacient en tractament amb metotrexat. A propòsit d'un cas

El metotrexat es considera actualment la primera línia de fàrmacs antireumàtics modificadors de la malaltia. La pancitopenia, una complicació infreqüent però potencialment mortal de la teràpia amb metotrexat, pot aparèixer sobtadament i sense signes d'avís. Pot ocórrer en un termini d'1-2 mesos després de començar el metotrexat, independentment de la dosi i la via d'administració, quan és rarament evitable, possiblement reflectint una reacció idiosincràtica. Donat que la prevalença de l'artritis reumatoide està augmentant en les últimes dècades, principalment en pacients d'edat avançada, és important que els pacients que prenguin aquest medicament siguin controlats per efectes secundaris hematològics ja que la pancitopenia induïda per metotrexat és més comuna de l'esperat i probablement estigui infranotificat. Val a dir que els pacients que prenen metotrexat necessiten també proves periòdiques.

## Pancytopenia in a patient treated with methotrexate. A case report.

Methotrexate is currently considered the first-line disease-modifying antirheumatic drugs. Pancytopenia, a rare but potentially fatal complication of methotrexate therapy, may develop suddenly and without warning signs. It can occur early within 1–2 months of starting methotrexate, independently of dose and route of administration, when it is rarely avoidable, possibly reflecting an idiosyncratic reaction. Since the prevalence of rheumatoid arthritis is increasing over last decades, mainly among elderly patients, it is therefore important that patients taking this drug be monitored for haematological side-effects as methotrexate-induced pancytopenia is more common than expected and is probably underreported. Needless to say, patients on methotrexate also need regular laboratory tests to monitor their kidney function and their liver function

<sup>1</sup> Especialista Medicina Familiar y Comunitària. ACUT SAP Girona, Centre de Atenció Continuada PAC Güell Girona- PAC Figueres-PAC La Jonquera.

<sup>2</sup> Especialista Medicina Familiar y Comunitària. EAP Les Borges Blanques.

<sup>3</sup> Especialista Medicina Familiar y Comunitària.

### Correo para

### correspondencia:

Viviana Vélez Cedeño

### Correo electrónico:

vivika22@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El metotrexato es un medicamento que se ha empleado como citostático para tratar determinados tipos de cáncer y que a dosis pequeñas es muy eficaz para el control de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la dermatomiositis y otras enfermedades reumáticas. Sus efectos en la artritis reumatoide se han estudiado ampliamente desde hace más de 25 años, siendo el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad más utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide. Recomendado como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad de primera línea por la Liga Europea en contra del Reumatismo y el Colegio Estadounidense de Reumatología en monoterapia o en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y agentes biológicos. El metotrexato reduce la inflamación por un mecanismo que se cree relacionado con el metabolismo del ácido fólico. Sus efectos beneficiosos pueden notarse a las tres o seis semanas de iniciar el tratamiento, aunque a veces pueden tardar hasta tres meses (1).

En la artritis los objetivos que se persiguen con el tratamiento son una disminución del número de articulaciones dolorosas o con signos inflamatorios. Los efectos secundarios más frecuentes relacionados con el uso de metotrexato a dosis bajas son los gastrointestinales y la elevación de las enzimas hepáticas, seguidos de las manifestaciones neurológicas (cefaleas, fatiga, vértigos) y las citopenias, principalmente leucopenia.

En los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, la prevalencia de la toxicidad hematológica, incluyendo leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica y pancitopenia, se estima en un 3-10% (1). El grado de pancitopenia, un efecto adverso que puede ser grave e impredecible, incluso a dosis bajas de metotrexato, puede ser subestimado. La mortalidad de la pancitopenia grave inducida por metotrexato es desconocida. En una serie de 25 casos, reportados por el Hospital Universitario de Norfolk y Norwich, se estimó en un 28% (6).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos un paciente de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial de larga evolución, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales, psoriasis, insuficiencia renal (filtrado glomerular CDK-EPI 52 ml/min), oligoartritis psoriásica, hiperuricemia. En el momento de la visita estaba en tratamiento con atenolol 50 mg 1 c/24 horas, Daivobet® 50 µg, enalapril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg/día, metformina 850 mg/8 horas, omeprazol 20 mg/día, paracetamol 1 g/8 horas, prednisona 10 mg/día, naproxeno 550 mg/12 horas y ocasionalmente aspirina.

En el año 2014 inició con dolor tumefacción en región de tobillo y mano derecha de larga evolución con impotencia

funcional importante, refractaria al tratamiento convencional, motivo por el cual es derivado desde atención primaria al servicio reumatología, iniciándose en la primera consulta de reumatología Metoject® 15 mg semanal asociado con ácido fólico 5 mg por cuadro compatible con artritis psoriásica. Se realizaron controles evolutivos cada 2 meses, con varios cambios de pautas de tratamiento (metotrexato 15 mg/semana, prednisona 10 mg/día, naproxeno 550 mg/12 horas en varias consultas). A pesar de esto, al cabo de 6 meses, persistía clínica de dolor, por lo que en consulta de reumatología se realizó ecografía de tobillo objetivando en este momento una tenosinovitis del tendón tibial posterior, por lo que se realizó infiltración de articulación sin tener incidencias durante procedimiento. Por motivos que desconocemos, el paciente no volvió a consulta de reumatología, manteniendo el tratamiento con metotrexato, corticoide y antiinflamatorios hasta la presente fecha.

El paciente consultó muy infrecuentemente a su médico de atención primaria. En control septiembre del 2016, continuaba con clínica de dolor articular y se decidió volver a derivar a reumatología de forma preferente, presentando en este momento en control analítico una hemoglobina de 11,2 con volumen corpuscular alto (101,4 fl). Durante este periodo de tiempo la familia solicitaba visita a domicilio, donde el paciente refería astenia y debilidad, al parecer había dejado el tratamiento con metotrexato por intolerancia los días previos a la visita, en este momento se dejaron medidas generales a la familia y control con médico de cabecera en 24 horas. El paciente no acudió a su médico. En los 5 días posteriores presentó empeoramiento por lo que acudió directamente a urgencias donde se decidió ingreso hospitalario en el servicio de Medicina Interna por objetivar pancitopenia grave, con los siguientes valores en el hemograma de ingreso: leucocitos 440 (CAM 180), hemoglobina de 7,9 g/dl, hematocrito del 24.7%, VCM 93,6 fl, HCM de 29,9 pg y plaquetas de 51.000, además de empeoramiento de función de renal con creatinina de 4,15 mg/dl. Ingresó en planta de Medicina Interna iniciándose tratamiento déficit de vitamina B12 y control de pancitopenia con transfusión de concentrado de hematíes y CSF-G, además de meropenem al detectarse fiebre de origen neutropénico. Se realizó interconsulta con servicio de reumatología, quienes decidieron suspender metotrexato.

En el estudio etiológico de pancitopenia se detecta en el TAC múltiples litiasis, probable causa del foco infeccioso. Se consultó con urología, quienes colocaron un catéter doble J bilateral, con salida de abundante material purulento y hemático durante procedimiento. Se trasladó a UCI por litiasis obstructiva bilateral con fracaso renal agudo y sepsis secundaria, asociando al tratamiento anterior amikacina.

Durante los 7 días que permaneció en planta, el paciente se mantuvo estable hemodinámicamente, sin necesidad de

soporte vasoactivo, mejorando paulatinamente el fracaso renal, hasta normalización de clearance (al alta presentaba una creatinina de 1,19 mg/dl). Afebril de forma mantenida en los días posteriores, se retiró la antibioterapia dada la mejoría del cuadro.

Durante ingreso se realizó aspirado medular intra-UCI para intentar dilucidar origen de la pancitopenia. Dada la negatividad de esta prueba se dejó como causa probable el origen tóxico-farmacológico. Finalmente, el paciente fue dado de alta por la buena evolución con el tratamiento. Actualmente se halla en seguimiento conjunto del servicio de reumatología y atención primaria. Desde atención primaria se han realizado visita a domicilio y controles analíticos. Actualmente el paciente sigue tratamiento y en controles, con normalización de parámetros del hemograma en controles posteriores.

## DISCUSIÓN

El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y provocar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia. El metotrexato debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración hematopoyética preexistente. En psoriasis y artritis reumatoide, debe interrumpirse inmediatamente la administración de metotrexato si se produce un descenso significativo en el recuento de células sanguíneas, por lo que el control analítico debe ser realizado periódicamente. La pancitopenia es una complicación infrecuente del tratamiento con metotrexato que en ocasiones puede llegar a ser fatal. En la mayoría de los casos es transitoria y se recupera tras la interrupción del fármaco, pero en algunos pacientes provoca pancitopenia grave e irreversible, que puede producir incluso la muerte (1).

La toxicidad del metotrexato puede ocurrir en ausencia de factores de riesgo identificables específicos, pero sí se ha visto que son varios los factores que pueden influir en su desarrollo, como pueden ser un bajo filtrado glomerular renal, la edad avanzada, la interacción con otros fármacos, un mal estado nutricional con hipoalbuminemia, que aumenten los niveles de fármaco libre en plasma, y la enfermedad hepática crónica oculta, por lo que hay que tenerlos en cuenta antes de iniciar el tratamiento.(2).

La incidencia de pancitopenia con el uso de metotrexato se estima en alrededor del 3 al 10% (3). Se debe tener mucha precaución al prescribir el metotrexato, sobre todo en los pacientes de edad avanzada, e informar no solo verbalmente, sino también obligatoriamente por escrito, de la dosis a administrar e insistir en la toma semanal tanto a los pacientes como a los familiares y a los profesionales sanitarios. Los pacientes tratados con metotrexato deberían ser monitorizados estrechamente con el fin de detectar los efectos tóxicos lo antes posible. La evaluación básica debería incluir recuento hematológico completo, con recuento diferencial de plaquetas, enzimas hepáticas,

pruebas de infección por hepatitis B o C, pruebas de función renal, radiografía de tórax y biopsia hepática si fuera necesario (4).

Los efectos tóxicos pueden estar relacionados con la frecuencia o la dosis administrada, pero pueden aparecer a cualquier dosis y en cualquier momento del tratamiento. Muchas reacciones adversas son reversibles si se detectan precozmente. Cuando tales reacciones ocurren, la dosis deberá reducirse o ser suspendida y adoptar las medidas correctoras apropiadas. Si se vuelve a iniciar el tratamiento con metotrexato, debe ser realizado con precaución, considerando la necesidad adicional de fármacos y con especial atención a la posible recurrencia de la toxicidad (5).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:1051-5.
2. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013; 369:307-18.
3. Martínez-Martínez MU, Cuevas-Orta E, Reyes-Vaca G, Baranda L, González-Amaro R, Abud-Mendoza C. Magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis with complete remission treated with disease-modifying antirheumatic drugs or anti-tumour necrosis factor alpha agents. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:134-5. 7.
4. Hernández-Núñez E, Cuevas-Orta E, Santillán-Guerrero E, Moreno-Valdés R, Sánchez-Arriaga A, Ávila-Sánchez JA, et al. Remisión sostenida en pacientes con artritis reumatoide agresiva. Estudio comparativo de abatacept y pacientes con 3 ó más fármacos modificadores de la enfermedad. *Reumatol Clin*. 2011; 7:392-6
5. Sakellariou G, Scirè CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72:245-9.
6. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatol Clin*. 2013; 9:106-12.

**Como citar el artículo:** Katerine V, Cedeño V, Lloret Sansó L, Florensa Piró F, Olivares Alviso A, Bobadilla Machin I, Navarra Echeverría MA, But At Prim Cat 2018;36:40