

# Toxicidad Severa Asociada a Metotrexato. Caso Clínico

LAURA ARAYA,<sup>1</sup> NATALIA JARA,<sup>1</sup> CAROLINA GALLO,<sup>2</sup> GABRIEL GOMEZ,<sup>2</sup> KARLA VILLEGAS,<sup>2</sup> SOFÍA PACHECO,<sup>3</sup> DANIEL PACHECO<sup>4</sup>

## Resumen

*El metotrexato (MTX) es un agente anti-folato con actividad antineoplásica e inmunosupresora que ha alcanzado gran aceptación y uso debido a su eficacia en distintos desórdenes reumatológicos. Sin embargo, tiene el potencial para causar complicaciones serias y, a veces, mortales, principalmente hematológicas, hepáticas o pulmonares. Los factores de riesgo para el desarrollo de pancitopenia incluyen edad avanzada, alteración de la función renal, niveles bajos de ácido fólico y uso concomitante de otros fármacos que modifiquen el metabolismo del folato.*

*Presentamos un caso de pancitopenia severa y estomatitis, secundaria a una dosis estándar de MTX, en una paciente de 53 años de edad, con Artritis Reumatoidea (AR) de 10 años de evolución y enfermedad renal crónica en hemodiálisis trisemanal.*

*Es muy importante prestar atención a los factores de riesgo asociados a la aparición de efectos adversos antes de iniciar terapia con MTX en pacientes reumatológicos. Además, los pacientes con MTX deben ser monitorizados durante su tratamiento para identificar efectos adversos hematológicos severos, como la pancitopenia.*

**Palabras clave:** Metotrexato, artritis reumatoidea, toxicidad.

## Summary

*Methotrexate (MTX) is an agent for anti-folate with antineoplastic activity and immunosuppressive that has achieved wide acceptance and use due to its efficacy in various rheumatologic disorders. However, it has the potential to cause complications serious and sometimes deadly, primarily hematologic, hepatic or pulmonary. The factors of risk for the development of pancytopenia include advanced age, renal function, low levels of folic acid and concomitant use of other drugs that alter the metabolism of folate.*

*We present a case of severe pancytopenia and stomatitis, secondary to a standard dose of MTX in patient of 53 years, with rheumatoid arthritis (RA) of 10 years of evolution and chronic kidney disease on hemodialysis immediately.*

*It is very important to pay attention to the risk factors associated with the occurrence of adverse effects, before initiating therapy with MTX in rheumatologic patients. In addition MTX patients should be monitored during treatment to identify severe haematological adverse effects such as pancytopenia.*

**Keywords:** Methotrexate, rheumatoid arthritis, toxicity.

---

<sup>1</sup> Alumno postítulo Medicina Interna, Campus Centro, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Alumno postítulo Reumatología, Campus Centro, Universidad of Chile.

<sup>3</sup> Ayudante alumna.

<sup>4</sup> Depto. de Reumatología, Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Universidad de Chile.

## INTRODUCCIÓN

El MTX inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, interfiriendo con la síntesis de ADN, la reparación y la replicación celular. El mecanismo de acción en la AR es desconocido, pudiendo afectar a la función inmune.

El MTX tiene el potencial de toxicidad grave. Los efectos tóxicos pueden estar relacionados en frecuencia y gravedad con la dosis o frecuencia de administración, pero se han visto en todas las dosis. Debido a que pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, es necesario hacer un seguimiento acucioso de los pacientes que lo utilizan. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan a tiempo; en esos casos, se debe reducir la dosis o suspender el medicamento y se deben tomar las medidas correctoras adecuadas.

Los pacientes sometidos a tratamiento con metotrexato deben ser monitoreados de cerca; la evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de función renal y una radiografía de tórax.

El metotrexato puede suprimir la hematopoyesis y causar anemia, incluso anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 53 años, que consulta en el Servicio de Urgencia (SU) de un hospital público con historia de una semana de astenia, fiebre intermitente, equimosis y lesiones purpúricas en extremidades superior e inferior, asociado a úlceras orales. Tiene historia de AR desde cuatro años antes (2011), diabetes mellitus desde hace 20 años, enfermedad renal crónica en hemodiálisis trisemanal y cardiopatía coronaria con un infarto de miocardio reciente con angioplastia percutánea. Su tratamiento actual incluía: metotrexato 10 mg semanales, prednisona 5 mg/día, ácido fólico 1 mg/día, clopidogrel 75 mg/día, aspirina 100 mg/día, insulina 50 U/día, hidralazina 150 mg/día, furosemida 20 mg/día, losartan 50 mg/día, atorvastatina 40 mg/día, atenolol 50 mg/día y carbonato de calcio 2 g/día.

Al examen físico general se encuentra: PA 156/77 mmHg, temperatura 37,5 °C, pálida y con edema facial. Examen físico cardiovascular, pulmonar y abdominal eran normales. Se observaron placas blancas en lengua y paladar compatibles con candidiasis oral y úlceras de

mucosa oral y labios. En las extremidades superiores e inferiores se observaban lesiones purpúricas no palpables, además de cinco lesiones de 5 cm de diámetro con centro necrótico. Laboratorio de urgencia reveló Hemoglobina 5,9 g/dL, Leucocitos total 600 cel/mm<sup>3</sup> (8% neutrófilos), Plaquetas 4000/mm<sup>3</sup>, recuento de reticulocitos 0,1%. Los parámetros bioquímicos fueron normales (Tabla 1).

El diagnóstico de ingreso fue Artritis Reumatoidea: ¿Pancitopenia inducida por fármacos?

Para su manejo se administraron 3 U de glóbulos rojos y 14 U de plaquetas y se inició tratamiento con ácido fólico y cianocobalamina; dado que evoluciona febril, se inició tratamiento antibiótico empírico con imipenem y vancomicina; los hemocultivos y cultivo de orina resultaron negativos, por lo que completó una semana de tratamiento antibiótico y fue referida a su hospital de base.

Ingresa a nuestro Centro el 19 de diciembre de 2014, en similares condiciones a las previamente descritas en SU; las lesiones en la cavidad oral y en las extremidades no habían tenido cambios (Figuras 1, 2, 3). Los exámenes cardiovascular y abdominal eran normales, presentando crépitos en ambas bases pulmonares. Se encontraba afebril, recibiendo oxígeno a 2 lt/min. En las siguientes 48 horas evolucionó febril (38,7°C) con hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, por lo que se inició terapia con cefepime, amikacina, y en el contexto de neutropenia febril en su séptimo día de evolución, se adicionó acyclovir, anfotericina y cotrimoxazol. La radiografía de tórax mostraba un patrón pulmonar intersticial y la paciente requería altas dosis de O<sub>2</sub> (FIO<sub>2</sub> 50%).

Al cuarto día de su ingreso, con el diagnóstico de Pancitopenia severa secundaria al uso de MTX, se decide comenzar con ácido fólico; desde entonces la paciente evoluciona en mejores condiciones, y el recuento de plaquetas y leucocitos mejoró, con niveles que llegaron a la normalidad después de 72 horas. Fue transferida desde la Unidad de Cuidados Intermedios a Sala de Medicina, donde evolucionó satisfactoriamente.

## DISCUSIÓN

Metotrexato es un anti-metabolito inmunosupresor antagonista del ácido fólico y es uno de los principales agentes en el tratamiento de la AR, en la que se usa en bajas dosis semanales. Cerca del 50%-70 % del metotrexato

se une a proteínas plasmáticas y 50%-90% de la dosis absorbida se excreta en la orina, sin cambios. Los efectos adversos del metotrexato, en especial la mielosupresión, pueden causar significativa morbilidad y mortalidad. <sup>(1)</sup>

Son excepcionales las alteraciones hematológicas con bajas dosis y generalmente se corrigen con la suspensión del tratamiento; sin embargo, por la frecuencia de su uso en la AR, la pancitopenia causada por MTX es una complicación esperable.

Los factores de riesgo reportados para el desarrollo de pancitopenia asociado al uso de MTX incluyen: edad, alteración de la función renal, hipoalbuminemia, infección concurrente y/o fármacos. <sup>(2-3)</sup>

El uso de MTX en pacientes con insuficiencia renal terminal, en hemodiálisis o peritoneo-diálisis continua ambulatoria no es seguro, o al menos es muy controversial, aun en dosis bajas. Claramente no está recomendado en pacientes con un *clearance* de creatinina < 10 mL/min. Basile *et al.* <sup>(4)</sup> reportan cuatro casos de pancitopenia severa causada por bajas dosis de MTX como terapia prescrita para el tratamiento de AR en pacientes con falla renal.

Wall *et al.* reportaron un *clearance* efectivo de metotrexato usando una membrana de hemodiálisis de alto flujo de  $92,1 \pm 10$  mL/min y concluyen que la terapia

con metotrexato es una opción de tratamiento viable en pacientes con neoplasias respondedoras, a pesar de la presencia de falla renal. <sup>(5)</sup>

En contraste, Basile *et al.* y Ellman *et al.* recomiendan no prescribir metotrexato en pacientes en hemodiálisis, incluso en bajas dosis, por varias razones: a) Niveles de metotrexato fueron medibles 12 días después de una sola dosis oral de 2,5 mg, a pesar del tratamiento con hemoperfusión con carbón y 20 días después de una dosis oral única de 5 mg, a pesar de tratamiento con plasmaféresis; b) Diálisis peritoneal, hemodiálisis convencional, hemoperfusión y plasmaféresis han sido reportadas como ineficientes en la intoxicación con metotrexato; y c) la toxicidad de una droga no depende solamente del *clearance* a través de un riñón nativo o artificial, sino que también toma en cuenta factores clínicos y biológicos. <sup>(5,6)</sup>

Diskin *et al.* reportaron que el *clearance* de MTX en peritoneo-diálisis fue menos efectivo que el de hemodiálisis. <sup>(7)</sup> Reportes recientes sugieren que ciclos intensivos de peritoneo-diálisis continua y hemodiálisis de alto flujo son opciones potenciales para remover efectivamente el metotrexato. <sup>(1)</sup> Mayores estudios son requeridos para confirmar si estos métodos dialíticos pueden prevenir y corregir la toxicidad a nivel de la médula ósea asociada al metotrexato.

**Tabla 1. Parámetros de laboratorio**

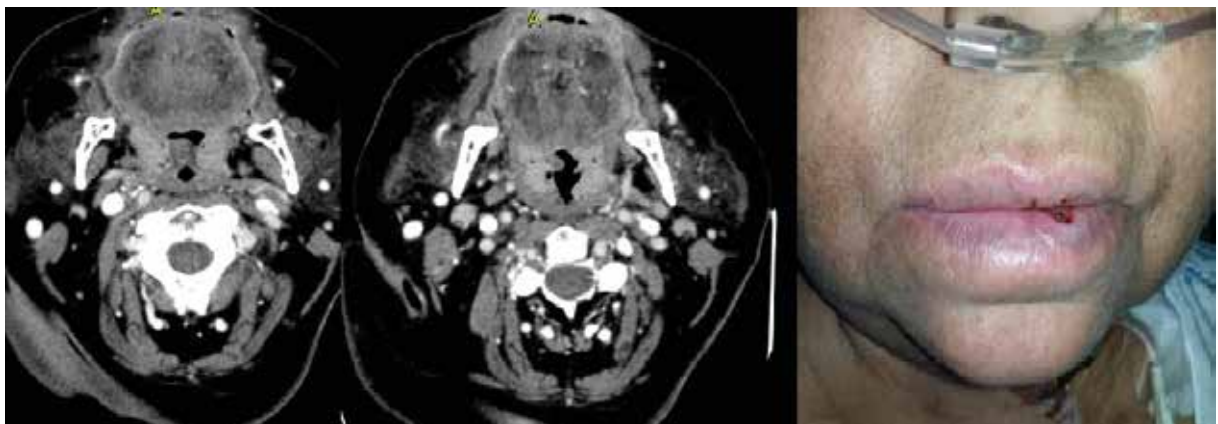
	12/12/14 (Urgencia)	12/16/14	12/19/14 (Ingreso)	12/23/14	12/24/14	12/25/14	12/26/14
Hemoglobina (g/dl)	5,9	7,4	8,6	6,8	6,4	6,1	6.1
Leucocitos (cell/mm <sup>3</sup> )	600	500	190	310	860	2.550	8.160
Neutrófilos (cell/mm <sup>3</sup> )	50	43	28	NA	NA	1.542	6.185
Plaquetas (cell/mm <sup>3</sup> )	4.000	8.000	12.000	10.000	25.000	46.000	65.000
PCR (mg/dl)	NA	NA	27,8			36	31,5
SGOT (mg/dl)	12	12	40				
SGPT(mg/dl)	12	15	22				
Bilirrubina total (mg/dl)	1,3	0,2	0,8				
BUN (mg/dl)	50	104	30				58



**Figura 1.** Lesiones ulceradas asociadas a agranulocitosis, secundaria a MTX. Codo derecho día 1 y día 13.



**Figura 2.** Muslo derecho días 1 y 13.



**Figura 3.** Cara y cavidad oral. Extensa inflamación de partes blandas en relación a cavidad oral, labios y región cervical. C: Paciente en su día 13.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, la paciente presentada en este caso clínico usaba MTX en dosis estándares como tratamiento de su AR; por otro lado, padecía de una insuficiencia renal y recibía diálisis trisemanal por ello. En este contexto presentó una complicación hematológica y de mucosas severa secundaria a esa droga, que respondió bien al uso de ácido fólico. Se concluye que el uso de terapia con bajas dosis de MTX en pacientes con falla renal y terapia de reemplazo renal es un dilema clínico. A pesar de los beneficios terapéuticos, los pacientes en diálisis se encuentran en alto riesgo y tienen mayor mortalidad como resultado de la mielosupresión asociada al uso de metotrexato en comparación con los pacientes sin falla renal. Es necesario plantear una terapia distinta al MTX en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sandoval DM, Alarcón GS, Morgan SL. Adverse events in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34:49-56.
2. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005; 44:1051-5.
3. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:272-6.
4. Basile C, Montanaro A, Semeraro A. Should low-dose methotrexate therapy be prescribed to dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 530-1.
5. Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, et al. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membrane. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 846-54.
6. Ellman MH, Hou S, Ginsberg D. Low-dose methotrexate and severe neutropenia in patients undergoing renal dialysis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1060-1.
7. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Removal of methotrexate by peritoneal dialysis and hemodialysis in a single patient with end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2006; 332:156-8.