



CARTA CLÍNICA

Pancitopenia secundaria a intoxicación por metotrexato en paciente anciano

Pancytopenia secondary to methotrexate poisoning in an elderly patient

V. López-Marina^{a,*}, T. Rama Martínez^b, G. Pizarro Romero^c, R. Alcolea García^d y N. Costa Bardají^e

^a Equipo de Atención Primaria de Piera, Piera, Barcelona, España

^b Equipo de Atención Primaria del Masnou, Barcelona, España

^c Equipo de Atención Primaria de Badalona 6-Llefiá, Badalona, Barcelona, España

^d Equipo de Atención Primaria del Besós, Barcelona, España

^e Equipo de Atención Primaria de Río de Janeiro, Barcelona, España

El metotrexato es un fármaco antagonista del metabolismo del ácido fólico¹, indicado en el tratamiento de diferentes enfermedades inflamatorias crónicas reumatólogicas (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil en las formas poliartísticas, activas y graves y síndrome de Reiter)², dermatológicas (psoriasis con artritis secundaria, lupus eritematoso sistémico, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA), sarcoidosis cutánea, pénfigo, pioderma gangrenoso, liquen plano, poliarteritis nodosa cutánea, pustulosis palmoplantar, pónfolix, morfea y fascitis eosinofílica)³, digestivas (enfermedad de Crohn) y neoplásicas (como mantenimiento de la leucemia linfoblástica infantil, coriocarcinoma, linfoma no Hodgkin y algunos tumores sólidos)². Tanto a bajas como a elevadas dosis, el metotrexato puede producir como efectos adversos toxicidad pulmonar (neumonitis intersticial aguda, fibrosis pulmonar intersticial, nodulosis pulmonar, linfoma y edema pulmonar no cardiogénico)^{2,3}, digestiva (náuseas, vómitos, dispepsia, abdominalgia, diarrea, anorexia, aftas y estomatitis, transaminitis, esteatohepatitis y fibrosis hepática)^{2,4}, reproductiva (femenina y masculina)³, renal (necrosis tubular reversible y fibrosis renal)⁵, neurológica

(por vía intratecal)⁶, cutánea (exantema, eritema, prurito, fotosensibilidad, vasculitis, herpes zóster y urticaria)² y hematológica, destacando la anemia, la leucopenia, la neutropenia, la trombocitopenia y la pancitopenia^{2,3,7}. Describimos el caso de un paciente anciano con pancitopenia secundaria a intoxicación por metotrexato.

Varón de 71 años de edad, fumador de 5-6 cigarrillos/día, sin hábito enólico ni otras drogodependencias. Como antecedentes patológicos de interés presenta diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, claudicación intermitente de extremidades inferiores, endarterectomía carotídea derecha desde hace 2 meses por estenosis significativa a dicho nivel diagnosticada tras estudio por síncope. Sigue tratamiento con metformina 850 mg/8 h, simvastatina 40 mg/24 h, ácido acetilsalicílico 100 mg/24 h y pentoxifilina 400 mg/8 h. Hace un año es tratado con metotrexato 7,5 mg/semanal y ácido fólico 5 mg/semanal durante 2 meses por episodio de PLEVA, que se resuelve satisfactoriamente. Tras la endarterectomía carotídea derecha presenta parálisis del nervio vago y recidiva de la PLEVA (fig. 1), por lo que el servicio de dermatología prescribe metotrexato 7,5 mg/semanal y ácido fólico 5 mg/semanal. El paciente acude a nuestra consulta por cuadro que se inicia hace 2 semanas de odinofagia de severidad creciente que permite solo la ingesta de agua y leche, lesiones aftosas y ulcerativas en labios y mucosa yugal, lesiones ulcerativas en escroto y región perianal, diarreas líquidas con presencia de sangre ocasional, alopecia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victor_lopezmarina@yahoo.com
(V. López-Marina).



Figura 1 Lesiones máculo-papulares eritematosas y descamativas, algunas vesículo-pústulas y costras con necrosis central levemente pruriginosas, localizadas en piernas.

y astenia. El paciente nos refiere que desde hace 3 semanas ha aumentado por decisión propia la dosis de metotrexato a 7,5 mg/12 h porque a las dosis prescritas la PLEVA no le mejoraba (persiste con algunas lesiones papulares y placas eritemato-violáceas con centro necrótico en extremidades inferiores y superiores, que son discretamente pruriginosas). En la exploración física, aparte del examen dermatológico ya descrito, presenta tensión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 71 ppm, frecuencia respiratoria de 18 rpm, temperatura de 36,1 °C, siendo el resto de la exploración anodina. Se orienta el cuadro como intoxicación por metotrexato, y se deriva al hospital de referencia para su ingreso. En la analítica se aprecia hemoglobina 12 g/dl, hematocrito 28,7%, volumen corpuscular medio 104,7 fl, leucocitos $0,620 \times 10^9/l$ (28% neutrófilos y 60% linfocitos), plaquetas $7,0 \times 10^9/l$, velocidad de sedimentación globular 105 mm/h, proteína C reactiva 154,2 mg/l, ácido fólico 1,8 ng/ml, albúmina 2,3 g/dl, niveles de metotrexato en suero indosable, perfil hepático y renal normales, estudio serológico normal (virus hepatitis A, B y C, VIH, lúes, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, fiebre tifoidea, *Campylobacter* y herpesvirus) y estudio inmunológico normal (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticuerpos anti-DNA). El sedimento urinario presenta 0-4 leucocitos por campo, > 25 hematíes por campo, sin células de descamación epitelial, no presencia de gérmenes y tinción de Gram negativa. En uno de los hemocultivos crece un *Enterococcus faecalis* multisensible, en el coprocultivo se detecta toxina por *Clostridium difficile*, siendo el urocultivo negativo. En el electrocardiograma se observa un bloqueo de rama derecha del haz de His. La radiografía de tórax es normal, pero en la tomografía de alta resolución de tórax aparece un mínimo derrame pleural bilateral y pequeños granulomas pulmonares calcificados bilaterales con apariencia de ser antiguos, sin ninguna trascendencia clínica y descartando el servicio de neumología toxicidad pulmonar por metotrexate. La ecografía abdominal es normal. El paciente es ingresado en cámara de aislamiento por la pancitopenia

secundaria a la intoxicación por metotrexato, se retira la administración de este fármaco, se transfunden 2 concentrados de plaquetas y se administra factor estimulante de colonias granulocíticas, se pauta antibioticoterapia de amplio espectro (imipenem y fluconazol endovenosos y metronidazol vía oral), sueroterapia intensiva, curas tópicas para la mucositis oral y genital, analgesia parenteral, suplementos proteicos (por la hipoalbuminemia secundaria a la desnutrición por imposibilidad para comer) y de ácido fólico (por el déficit secundario a las elevadas dosis de metotrexato). Tras 17 días de ingreso hospitalario la pancitopenia e hipoalbuminemia revierten, la mucositis oro-genital desaparece, se negativizan los hemocultivos y coprocultivo, quedando muy pocas lesiones residuales de la PLEVA.

Durante el proceso diagnóstico se descarta interacción con el ácido acetilsalicílico, puesto que el paciente ya lo tenía prescrito la primera vez que se le administra metotrexato a dosis correctas por la PLEVA, y la pancitopenia solo ocurre cuando este es autoadministrado a dosis tóxicas.

La toxicidad hematológica del metotrexato, incluyendo neutropenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica y pancitopenia, tiene una prevalencia estimada que oscila entre el 2-3%^{2,5} y el 10%⁸. A pesar de que puede producirse a bajas dosis y sin ningún factor de riesgo identificable específico, existen algunas condiciones que pueden influir en su desarrollo: bajo filtrado glomerular renal y edad avanzada^{2,3,5,8}, interacción con otros fármacos (salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, cotrimoxazol, etanol, fenilbutazona, sulfonamidas, probenecid, cefalotina, penicilinas, colchicina, barbitúricos, fenitoína, dipiridamol y retinoides)³, mal estado nutricional con hipoalbuminemia que aumente los niveles de fármaco libre en plasma^{2,8,9}, enfermedad hepática crónica oculta^{2,8}, no suplementación de ácido fólico y errores de dosificación⁹.

A pesar de que la pancitopenia secundaria a metotrexato es mayoritariamente de curso transitorio y que se soluciona semanas después de retirar el fármaco^{2,8}, como se produce en nuestro paciente, en algunos casos puede ser fatal, teniendo una prevalencia de mortalidad del 30%^{2,8,9}. Diversos factores se han relacionado con la severidad del cuadro, entre los que destacan el recuento leucocitario a la admisión en urgencias (cuanto más bajo peor pronóstico)⁹, hipoalbuminemia y la no suplementación de ácido fólico¹⁰.

Los errores de dosificación ocurren en alrededor de un 28% de los casos⁹, ya sea por error en la prescripción por parte del profesional sanitario, por error en la comprensión de la dosis correcta por parte del paciente o por automedicación incontrolada. Para evitar estos errores, es importante que el prescriptor del fármaco informe del plan terapéutico establecido tanto verbalmente como obligatoriamente por escrito, tanto al paciente, como a los familiares y a todos los profesionales sanitarios que lo atienden, sobre todo en pacientes de edad avanzada⁸.

Dado que en la pancitopenia por metotrexato la neutropenia suele alcanzar su efecto máximo a los 4-10 días, la anemia a los 6-10 días y la trombocitopenia a los 5-13 días², para realizar un diagnóstico lo más rápido posible y mejorar el pronóstico se deberían hacer analíticas de control periódicas mientras dure el tratamiento (por lo general, la prescripción de metotrexato se pauta semanalmente),

incluyendo hemograma y fórmula leucocitaria, perfil hepático y función renal, niveles séricos de albúmina y de ácido fólico, siendo el médico de atención primaria importantísimo en este seguimiento.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Bibliografía

1. Molsa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: A series of four cases. *Forensic Sci Int.* 2006;156:154-7.
2. Igualada QuJ, Romero CG, Tejada CF. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clin Med Fam.* 2016;9:159-66.
3. Navarrete DCr, Carolina GM, Vera KCr. Uso de Metotrexato en dermatología: una antigua droga aún vigente. *Rev Chilena Dermatol.* 2014;30:295-9.
4. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaña M, et al. Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:600-13.
5. Pérez HJC, Padilla OJ. Intoxicación por metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. A propósito de un caso. *Arch Med Urg Mex.* 2012;4:125-30.
6. Gonzalez-Ibarra F, Eivaz-Mohammadi S, Surapaneni S, Alsaadi H, Syed AK, Badin S, et al. Methotrexate induced pancytopenia. *Case Rep Rheumatol.* 2014;2014:679580.
7. Expósito PL, Bethencourt BJJ, Bustabad RS. Aplasia medular grave secundaria a intoxicación por metotrexato en un paciente con artritis reumatoide de inicio senil. *Reumatol Clin.* 2014;10:344-9.
8. Vélez CVK, Llord SL, Florensa PC, Olivares ARA, Bobadilla MI, Navarra EMA. Pancitopenia en una paciente en tratamiento con metotrexate. A propósito de un caso. *But At Prim Cat.* 2018;36:1-3.
9. Ajmani S, Preet SY, Prasad S, Chowdhury A, Aggarwal A, Lawrence A, et al. Methotrexate-induced pancytopenia: A case series of 46 patients. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:846-51.
10. 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:e0154744.