

doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i4.9157

Mielosupresión inducida por metotrexato en artritis reumatoide

Methotrexate-induced myelosuppression in rheumatoid arthritis.

Marisol Silva Vera,¹ Xóchitl Viridiana Piña Padilla,² María de Jesús Jiménez González,¹ Alejandra Alicia Silva Moreno¹

Resumen

ANTECEDENTES: Los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato pueden padecer mielosupresión, leucopenia, trombocitopenia y anemia megaloblástica. La toxicidad hematológica provoca que los pacientes interrumpan el tratamiento debido al riesgo de mortalidad.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 70 años con diagnóstico de artritis reumatoide, quien acudió a urgencias por padecer astenia, adinamia, fiebre nocturna y dolor en la mucosa oral; con hemoglobina de 7.5 g/dL, leucocitos 1700/ μ L y plaquetas de 13,000/ mm^3 . La paciente fue diagnosticada con mielosupresión secundaria a metotrexato; recibió tratamiento con hemoderivados, hidratación, ácido folínico, factor estimulador de colonias de granulocitos rHu-G-CSF y glucoproteína recombinante.

CONCLUSIONES: El metotrexato es eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide, su administración indebida en adultos mayores puede causar efectos secundarios graves, como toxicidad hematológica y riesgo de infecciones. El manejo de la mielosupresión secundaria a metotrexato tiene tres objetivos: eliminación del metotrexato del torrente sanguíneo, terapia con ácido folínico y tratamiento enfocado en la pancitopenia.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia; anemia megaloblástica; metotrexato; artritis reumatoide.

Abstract

BACKGROUND: Patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate may have hematological damage, including myelosuppression, leukopenia, neutropenia, and megaloblastic anemia. The hematological toxicity causes up to 25% of patients to discontinue treatment due to risk of mortality. Pancytopenia is among the toxicities of methotrexate and is difficult to prevent, as it can appear unexpectedly during therapy.

CLINICAL CASE: A 70-year-old female patient with a diagnosis of rheumatoid arthritis, attended due to symptoms such as asthenia, adynamia, fever and pain in the oral mucosa. The blood count reported hemoglobin of 7.5 g/dL, leukocytes of 1700/ μ L and platelets of 13,000/ mm^3 . The patient was diagnosed with myelosuppression secondary to high doses of methotrexate, she was managed with blood products, hydration, folic acid, granulocyte colony-stimulating factor rHu-G-CSF, and recombinant glycoprotein. She was reported stable.

CONCLUSIONS: Although methotrexate is effective in the treatment of many diseases, including rheumatoid arthritis, whether intentional or mistaken, especially in older adults, can cause serious side effects, including hematologic toxicity and increased risk of infections. The management of myelosuppression secondary to methotrexate has three main objectives: elimination of methotrexate from the bloodstream, therapy with folic acid, and treatment of pancytopenia.

KEYWORDS: Neutropenia; Megaloblastic anemia; Methotrexate; Rheumatoid arthritis.

¹ División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Campus Celaya-Salvatierra, Universidad de Guanajuato, Guanajuato, México.

² Consultorio Médico Biovida Salud, Acámbaro, Guanajuato, México.

Recibido: septiembre 2023

Aceptado: noviembre 2023

Correspondencia

Marisol Silva Vera
msol78@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Silva-Vera M, Piña-Padilla XV, Jiménez-González MJ, Silva-Moreno AA. Mielosupresión inducida por metotrexato en artritis reumatoide. Hematol Mex 2023; 24 (4): 214-219.

ANTECEDENTES

El metotrexato es un análogo del folato, actúa inhibiendo a la enzima dihidrofolato y, por tanto, se disminuyen las reservas de la enzima tetrahidrofolato reductasa; el bloqueo efectivo de la síntesis de la enzima tetrahidrofolato por el metotrexato conduce a la incapacidad de las células para dividirse y producir proteínas, ya que el folato reducido a tetrahidrofolato es precursor de las bases nitrogenadas que forman la estructura del ADN y el ARN. Además, interviene en las reacciones de metilación, así como de replicación y síntesis del ADN.¹

Diversas líneas de investigación sugieren que el metotrexato no actúa únicamente como un agente citotóxico y antiproliferativo contra las células responsables de la inflamación articular en enfermedades como la artritis reumatoide. Actualmente el mecanismo de acción del metotrexato en la disminución de la inflamación y la proliferación de las células del sistema inmunitario² a concentraciones efectivas administrándolo una vez a la semana³ continúa como objeto de estudio. Igualmente, la rápida remisión clínica y el efecto a corto plazo en los reactantes de fase aguda, como se observa al administrar dosis bajas de metotrexato en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide, también requiere investigación.⁴

En 1988, la FDA aprobó al metotrexato como un tratamiento contra la artritis reumatoide. El metotrexato puede combinarse con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológica (FARME).⁵ Aunque pocos estudios sugieren algún efecto específico del metotrexato en el número o la función de los linfocitos T en pacientes con artritis reumatoide,⁶ el metotrexato ejerce efectos inhibidores claros *in vivo*⁷ e *in vitro*⁸ sobre los neutrófilos⁹ y particularmente sobre los monocitos/macrófagos que se cree que tienen un papel central en la fisiopatología de la artritis reumatoide.¹⁰

Los efectos secundarios del metotrexato son superados por su efectividad, ya que sus efectos negativos se reflejan en el hígado,¹¹ los pulmones,¹² la microbiota intestinal,¹³ la médula ósea¹⁴ y el riñón.¹⁵ Existe una gran variabilidad en la práctica clínica tanto en el sector público como privado, respecto a la dosis de inicio, la velocidad y pauta de escalado de las dosis, selección de la vía de administración y dosificación en la administración concomitante del ácido fólico o folínico en pacientes con artritis reumatoide.¹⁶

Una dosis alta de metotrexato se define como una dosis superior a 500 mg/m², comúnmente esta dosis se administra para tratar diferentes tipos de cáncer. Aunque a dosis altas se administra de forma segura a la mayoría de los pacientes, esta dosis puede causar toxicidad significativa. Las indicaciones internacionales basadas en la evidencia establecen que el metotrexato oral debe iniciarse con 10 a 15 mg/semana, con una escalada de 5 mg cada dos a cuatro semanas hasta 20 mg/semana, según la respuesta clínica y la tolerabilidad.¹⁷ Sin embargo, diversos ensayos clínicos con metotrexato en artritis reumatoide¹⁸ señalan que una de las complicaciones más temidas debido a su alta morbilidad y mortalidad es la mielosupresión.¹⁹

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 70 años, ama de casa, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Refirió padecer hipertensión arterial de 6 años de evolución tratada con losartán/hidroclorotiazida a dosis de 100/25 mg cada 12 horas, hipotiroidismo de 4 años de evolución tratado con levotiroxina 100 mg/día, artritis reumatoide de 28 años de evolución tratada con AINEs, esteroides y metotrexato 7.5 a 10 mg/semana. Negó exposición a solventes, químicos, hidrocarburos, fertilizantes, insecticidas, tabaquismo, alcoholismo, así como transfusiones.

La paciente refirió el consumo de medicamentos de forma crónica como AINEs, metotrexato y

dexametasona secundario a la artritis reumatoide. Ha padecido frecuentemente episodios de dolor articular, estreñimiento y diarrea. Se le diagnosticó previamente salmonelosis que se trató con trimetoprima/sulfametoxazol, analgésicos y antiespasmódico con lo que tuvo alivio transitorio de la diarrea.

La paciente acudió al área de urgencias con astenia, adinamia, fiebre nocturna y dolor en la mucosa oral. Negó hemorragias a cualquier nivel.

A la exploración física se observó a la paciente con edad cronológica similar a la aparente, neurológicamente íntegra, signos vitales dentro de parámetros normales, febril (38°C), palidez mucocutánea +++++, mucosa oral eritematosa, zona peribucal con edema +++ y con úlceras bucales, cuello simétrico, sin adenomegalias, función cardiorrespiratoria sin afectación; abdomen ligeramente distendido, sin hepatomegalia ni esplenomegalia, peristalsis aumentada, giordano negativo, con deformidad en el dorso de las manos característica de artritis reumatoide, sin edema de las extremidades inferiores; negó alteración de los esfínteres, así como dolor e inflamación en las articulaciones de las extremidades superiores.

La biometría hemática inicial reportó: hemoglobina 7.5 g/dL, hematócrito 22.4%, eritrocitos $2.3 \times 10^6/\mu\text{L}$, VGM 105.2 fL, HGM 36.2 pg, reticulocitos $8.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $13,000/\text{mm}^3$, leucocitos $1700/\mu\text{L}$, neutrófilos totales 971 μL , linfocitos 596 μL .

Frotis: respecto a la serie roja se observó microcitosis +++, macrocitosis ++. Hipocromía +++. Respecto a la serie blanca se observó leucopenia con multilobulación de neutrófilos y linfopenia. Respecto a la serie plaquetaria se observó trombocitopenia. **Figura 1**

Paraclínicos: panel viral VIH (-), VHC (-), VHB (-), VEB (-), CMV (-). Vitamina B₁₂ 40 pg/mL, ácido fólico 6000 ng/mL. Deshidrogenasa lác-

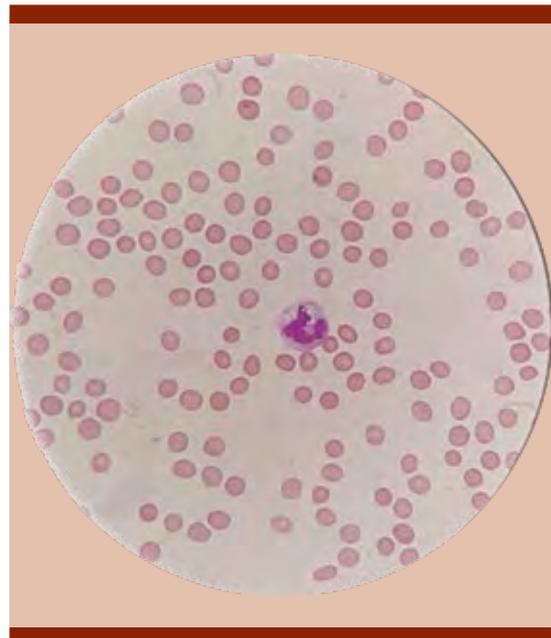


Figura 1. Frotis de sangre periférica. Respecto a la serie roja se observó macrocitosis ++. Respecto a la serie blanca se observó multilobulación de neutrófilos. Respecto a la serie plaquetaria se observó trombocitopenia.

tica 190 U/L; bilirrubina directa 0.16 mg/dL; bilirrubina indirecta 0.41 mg/dL; bilirrubina total 0.57 mg/dL; proteínas totales 5.1 g/dL; albúmina 4.23 g/dL; TGO 54.0 U/L; TGP 58.0 U/L; GGT 21 U/L; fosfatasa alcalina 193 U/L; ácido úrico 8.9 mg/dL, electrolitos séricos normales. Examen general de orina sin enfermedad o datos de hematuria, sangre oculta en heces negativa. Prueba COVID-19 negativa.

El ultrasonido abdominal no mostró datos de hepatomegalia ni esplenomegalia. La telerradiografía de tórax sin alteraciones.

Se inició tratamiento con hidratación, analgésico, profilaxis antimicótica, antiviral y antibacteriana, alopurinol, así como hematínicos IV, además de antimicótico en colutorios; previa toma de hemocultivo y urocultivo. Se

indicaron 7 concentrados plaquetarios previo protocolo en el Banco de Sangre. Las concentraciones de hemoglobina a las 24 horas de la toma inicial se reportaron en 6.5 g/dL y el hematócrito en un 16% por lo que se iniciaron 2 paquetes globulares hemotipo O Rh positivo, los cuales se administraron sin complicaciones. La paciente se reportó con mejoría clínica, aún con astenia y adinamia, sin fiebre, sin datos de hemorragias activas, evacuaciones presentes no diarreicas, disminución del eritema en la mucosa oral y con tolerancia a la vía oral de manera adecuada.

Una vez con los valores de hemoglobina en 8.5 g/dL, se agregó al manejo factor estimulador de colonias de granulocitos rHu-G-CSF y glucoproteína recombinante, el aspirado de médula ósea se reportó con morfología normal, cultivos sin crecimiento bacteriano. La paciente terminó esquema de profilaxis; actualmente se reporta estable, se ajustó la dosis de metotrexato a 7.5 mg/semana, así como ácido fólico de 5 mg vía oral sin suspender.

DISCUSIÓN

El metotrexato reduce la inflamación por un mecanismo relacionado con el metabolismo del ácido fólico ya que de manera irreversible inhibe a la enzima dihidrofolato reductasa, por tanto, se interfieren los procesos de síntesis de proteínas, de reparación y replicación celular del ADN que ocurren en las células de la médula ósea, que es un tejido de alta proliferación fisiológica, con alta sensibilidad a los efectos del metotrexato.²⁰

Un estudio mostró que el metotrexato inhibe la actividad de las células T²¹ y se sabe que los metabolitos del metotrexato se acumulan en tejidos como el hígado y los eritrocitos, durante un periodo prolongado y pueden detectarse incluso 24 horas después de suspender el tratamiento.²² De manera interesante, una dosis baja por tiempo

prolongado puede causar toxicidad en la médula ósea o en el epitelio gastrointestinal.²³ Lo citado explica gran parte de los síntomas de la paciente, como la anemia, linfopenia, trombocitopenia, aumento de las transaminasas, úlceras orales y la diarrea.

Diversos factores de riesgo relacionados con la paciente pudieron aumentar el riesgo de mielosupresión.²⁴ La depleción de volumen es posiblemente el riesgo más importante y puede ser el resultado de pérdidas de líquido debido a vómito, diarrea o ambos. Los factores adicionales de la paciente contribuyeron al riesgo de mielosupresión, éstos pueden ser nefropatía preexistente debido a toxicidad previa de algún fármaco,²⁵ coexistencia de enfermedad crónica, trastornos metabólicos, edad avanzada y factores farmacogenéticos.²⁶

Otros factores de riesgo de toxicidad hematológica descritos son hipoalbuminemia, deficiencia de ácido fólico, infecciones agudas y la administración concomitante de metotrexato con fármacos como el probenecid y trimetoprim/sulfametoxazol.²⁷ Es probable que la combinación del metotrexato con trimetoprim/sulfametoxazol podría haber causado la precipitación de pancitopenia, ya que los valores de leucocitos se encontraban normales 90 días antes del tratamiento con antibiótico, lo anterior asociado con la coexistencia de enfermedad crónica.

En algunos pacientes tratados con metotrexato puede existir déficit de ácido fólico, por lo que la prescripción de ácido fólico o folínico puede mejorar la tolerancia y seguridad del metotrexato. La administración complementaria de rutina con ácido fólico/folínico no afecta en general la eficacia del metotrexato, aunque los datos de un estudio sugieren que la administración de estos complementos podría conllevar un aumento ligero de la dosis de metotrexato para mantener la eficacia.²⁸

CONCLUSIONES

Los pacientes con artritis reumatoide, especialmente los adultos mayores con enfermedades crónicas y que reciben una combinación de metotrexato y AINEs, deben mantenerse adecuadamente vigilados, en especial si coexisten otras enfermedades crónicas o infecciones agudas que requieran tratamiento antibiótico.

REFERENCIAS

- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B, Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (8): 729-735. doi:10.1136/ard.60.8.729.
- Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5023. doi:10.3390/ijms20205023.
- Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin JH. Optimización de dosis bajas de metotrexato para la artritis reumatoide-A revisión. *H J Clin Pharmacol* 2019; 85 (10): 2228-2234. doi:10.1111/bcp.14057.
- Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic C, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Mol Biol Rep* 2020; 47 (6): 4699-4708. doi:10.1007/s11033-020-05481-9.
- Burmester G, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo I, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (6): 732-739. doi: 10.1136/ard.2006.066761.
- Xu M, Wu S, Wang Y, Zhao Y, et al. Association between high-dose methotrexate-induced toxicity and polymorphisms within methotrexate pathway genes in acute lymphoblastic leukemia. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1003812. doi:10.3389/fphar.2022.1003812.
- Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019; 86 (3): 301-307. doi:10.1016/j.jbspin.2018.07.004.
- Correal ML, Camplesi AC, Anai LA, Bertolo PHL, Vasconcelos RO, Santana AE. Toxicity of a methotrexate metronomic schedule in Wistar rats. *Res Vet Sci* 2020; 132: 379-385. doi:10.1016/j.rvsc.2020.07.015.
- Kaundal U, Khullar A, Leishangthem B, Jain S, et al. The effect of methotrexate on neutrophil reactive oxygen species and CD177 expression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (3): 479-486. doi:10.55563/clinexprheumatol/4h5onh.
- Reiss AB, Teboul I, Kasselmann L, Ahmed S, Carsons SE, De Leon J. Methotrexate effects on adenosine receptor expression in peripheral monocytes of persons with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Investig Med* 2022; 70 (6): 1433-1437. doi:10.1136/jim-2022-002355.
- Azadnasab R, Kalantar H, Khorsandi L, Kalantari H, Khodayar MJ. Epicatechin ameliorative effects on methotrexate-induced hepatotoxicity in mice. *Hum Exp Toxicol* 2021; 40: S603-S610. doi:10.1177/09603271211047924.
- Kim YJ, Song M, Ryu JC. Mechanisms underlying methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 451-458. doi:10.1517/14740330903066734.
- Letertre MPM, Munjoma N, Wolfer K, Pechlivanis A, McDonald JAK, Hardwick RN, Cherrington NJ, Coen M, Nicholson JK, Hoyles L, et al. A two-way interaction between methotrexate and the gut microbiota of male sprague-dawley rats. *J Proteome Res* 2020; 19: 3326-3339. doi:10.1021/acs.jproteome.0c00230.
- Feinsilber D, Leoni RJ, Siripala D, Leuck J, Mears KA. Evaluation, identification, and management of acute methotrexate toxicity in high-dose methotrexate administration in hematologic malignancies. *Cureus* 2018; 10: e2040. doi:10.7759/cureus.2040.
- Ramalanjaona B, Hevroni G, Cham S, Page C, Salifu MO, McFarlane SI. Nephrotoxicity associated with low-dose methotrexate and outpatient parenteral microbial therapy: A case report, review of the literature and pathophysiologic insights. *Am J Med Case Rep* 2020; 8: 400-404. doi:10.12691/ajmcr-8-11-6.
- Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MA, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin* 2015; 11 (1): 3-8. doi:10.1016/j.reuma.2014.02.012.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (3): 492-509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005; 44 (8): 1051-1055.
- Aristizabal-Alzate A, Nieto-Rios JF, Ocampo-Kohn C, Serna-Higuera LM, Bello-Marquez DC, Zuluaga-Valencia GA. Successful multiple-exchange peritoneal dialysis in a patient with severe hematological toxicity by methotrexate: case report and literature review. *J Bras Nefrol* 2019; 41 (3): 427-432. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0095.
- Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: A systematic review. *Br J Dermatol* 2009; 160: 622-628. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08876.x.
- Zhang Y, Liu P, Li Y, Zhang A. Exploration of metabolite signatures using high-throughput mass spectrometry coupled with multivariate data analysis. *RSC Adv* 2017; 7: 6780-6787. doi:10.1039/C6RA27461G.

22. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008; 58 (11): 3299-3308. doi:10.1002/Art.24034.
23. Chabner BA, Young RC. Threshold methotrexate concentration for in vivo inhibition of DNA synthesis in normal and tumorous target tissues. *J Clin Invest* 1973; 52 (8): 1804-1811. doi:10.1172/JCI107362.
24. Feinsilber D, Leoni RJ, Siripala D, Leuck J, Mears KA. Evaluation, identification, and management of acute methotrexate toxicity in high-dose methotrexate administration in hematologic malignancies. *Cureus* 2018; 10 (1): e2040. Published 2018 Jan 8. doi:10.7759/cureus.2040.
25. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016; 21 (12): 1471-1482. doi:10.1634/theoncologist.2015-0164.
26. Chiusolo P, Giammarco S, Bellesi S, Metafuni E, et al. The role of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69: 691-696.
27. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38 (3): 203-205. doi:10.1111/jcpt.12060.
28. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MA, et al. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatología Clínica* 2015; 11 (1): 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012>.