



## Cartas al Editor

### **Aplasia medular grave secundaria a intoxicación por metotrexato en un paciente con artritis reumatoide de inicio senil**



### **Severe secondary bone marrow aplasia due to methotrexate in a patient with late onset rheumatoid arthritis**

Sr. Editor:

El metotrexato (MTX) es el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) más utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Recomendado como FAME de primera línea por la Liga Europea en contra del Reumatismo (EULAR) y el Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) en monoterapia o en combinación con otros FAME y agentes biológicos. Los efectos secundarios más frecuentes relacionados con el uso de MTX 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<sup>1</sup>.

En los pacientes con AR tratados con MTX, la prevalencia de la toxicidad hematológica, incluyendo leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica y pancitopenia, se estima en un 3%<sup>2,3</sup>. El grado de pancitopenia, un efecto adverso que puede ser grave e impredecible, incluso a dosis bajas de MTX, puede ser subestimado. La mortalidad de la pancitopenia grave inducida por MTX es desconocida. En una serie de 25 casos, reportados por el Hospital Universitario de Norfolk y Norwich, se estimó en un 28%<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de un paciente varón de 82 años de edad, independiente para su actividad diaria, exfumador, diabético de corta evolución y diagnosticado hace 6 años de AR de inicio senil. Estuvo en tratamiento con MTX al comienzo de su AR, a dosis por vía oral de 7,5 mg/semana, asociado a ácido fólico semanal. Después de 3 años de tratamiento, sin efectos secundarios y estando inactiva la enfermedad, se suspendió el MTX y continuó seguimiento por su médico de atención primaria. El paciente acudió a urgencias por presentar malestar general, aftas orales sangrantes muy dolorosas desde hacía 2 meses y además evacuaciones melénicas en la última semana; no refirió fiebre en su domicilio, sensación distérmica ni clínica respiratoria. En la anamnesis refirió que desde hacía 2 meses y medio, por reagudización de la clínica articular, estaba tomando de nuevo MTX por vía oral a dosis de 7,5 mg, pero administrado diariamente hasta el momento de su ingreso, sin ácido fólico y sin ninguna otra medicación que pudiera aumentar la toxicidad del MTX. Exploración física: temperatura 38,4 °C, presión arterial 85/56 mmHg, frecuencia cardíaca 150 lpm, frecuencia respiratoria 32 rpm, saturación de oxígeno basal 95%. Mucositis hemorrágica, petequias y equimosis en extremidades y tórax. Ruidos cardíacos arrítmicos y estertores crepitantes en la base derecha a la auscultación pulmonar. En los análisis realizados destacaron:

hemoglobina 7,8 g/dl, VCM 103,1 fL, leucocitos 500/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 160/mm<sup>3</sup>, plaquetas 3.000/mm<sup>3</sup>, protrombina 56%, creatinina 1,1 mg/dl, aspartato aminotransferasa 97 U/l, alanina aminotransferasa 128 U/l, bilirrubina total 2,80 mg/dl (directa 2,10 mg/dl), proteína C reactiva > 90 mg/l, ácido fólico 15,8 ng/ml, vitamina B12 514,4 pg/ml. Radiografía de tórax: infiltrado alvéolo-intersticial parahiliar derecho. Tomografía de tórax: áreas de opacidades difusas en vidrio deslustrado, aumento de la reticulación subpleural en el lóbulo superior derecho; atelectasia laminar en lóbulo medio; derrame pleural izquierdo. Toracocentesis diagnóstica: exudado, citología de líquido inflamatorio con células mesoteliales reactivas. Estudios microbiológicos negativos (hemocultivos, antigenuria de Legionella y neumococo, así como cultivos de líquido pleural, esputo y orina).

El paciente precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por clínica de sepsis de origen pulmonar y pancitopenia grave. Había estado tomando dosis de 7,5 mg/día de MTX durante más de un mes, sin suplemento de ácido fólico. El cuadro se interpretó secundario a toxicidad por el MTX. Recibió tratamiento con antibioterapia de amplio espectro, hidratación, factor estimulante de colonias granulocíticas, ácido fólico por vía intravenosa y metilprednisolona. Preciso varias transfusiones de concentrados de hematíes y de plaquetas, y presentó episodios de fibrilación auricular rápida que se controlaron con amiodarona y bloqueadores beta. El paciente presentó una buena evolución, tanto clínica como analítica, con resolución de los infiltrados pulmonares, mejoría de la mucositis y rápida recuperación de la serie blanca y de las plaquetas. La serie roja ha tenido una respuesta más lenta al tratamiento, con persistencia de anemia normocítica tras 3 meses del alta.

La pancitopenia es una complicación infrecuente del tratamiento con MTX 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<sup>4</sup>. La toxicidad del MTX 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 MTX<sup>3,4</sup>. Se estima que la incidencia y la prevalencia de la neumonitis por MTX son del 3,9 y el 5,5%, respectivamente, y en la mayoría de casos la retirada del fármaco provoca una mejoría clínica y radiológica a lo largo de pocas semanas<sup>5</sup>. En nuestro caso, asumimos que la neumonitis fue debida al MTX debido a que el paciente no refería clínica respiratoria previa, en una radiografía un año antes no se apreciaba patrón intersticial y tras la suspensión del fármaco se produjo una mejoría radiográfica en pocos meses.

Con respecto a la prescripción de la dosis, se han reportado numerosas alertas a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios de reacciones graves por MTX debido a una confusión en la dosis administrada, al tomarla diaria en vez de semanal<sup>6</sup>, que es lo que ocurrió en nuestro caso.

Se debe tener mucha precaución al prescribir el MTX, 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 de atención primaria, para así poder evitar complicaciones graves.

## Bibliografía

1. 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;68:1100-4.
2. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. *Clin Rheumatol.* 2007;26:84-7.
3. 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.

4. Gutiérrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:272-6.
5. Sáenz D, Ruiz FJ, Monón S, Mozota J, Marquina A. Neumonitis secundaria a metotrexato. *An Med Interna.* 2008;25:27-30.
6. Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. MUH (fv). [consultado 11 Nov 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH.11-2011.htm>

Lorena Expósito Pérez\*, Juan José Bethencourt Baute y Sagrario Bustabad Reyes

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Lorena.lep@hotmail.com (L. Expósito Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.013>

## Triple therapy with non-biologic DMARDs for rheumatoid arthritis or biologic therapy. Is it the same?



### Triple terapia con FARME no biológico o tratamiento biológico para artritis reumatoide. ¿Son lo mismo?

The goals for rheumatoid arthritis (RA)—remission or low disease activity—are achieved through combination therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biologic therapy. DMARDs combination therapy achieve the goals in higher percentage than DMARD monotherapy<sup>1,2</sup>. Recently O'Dell et al. compared triple therapy with three non-biologic DMARDs, and biologic therapy with etanercept-methotrexate in RA<sup>3</sup>. This comparison is important for developing countries because the poor availability through social security<sup>4</sup>.

O'Dell and colleagues did not find significant differences in DAS28 (using erythrocyte sedimentation ratio, ESR or C reactive protein, CRP). Even DAS28 is considered the “gold standard” for evaluating disease activity, other clinical measures such as ultrasound or MRI might improve sensitivity for the targets in RA patients<sup>5-8</sup>. The study reported that patients receiving biologic therapy achieved American College of Rheumatology ACR50 and ACR70 almost 10% higher than triple therapy. Previous studies informed improved productivity of daily work<sup>8</sup> and slow or not radiographic progression in patients under biologics therapy, although the significance related with the structural differences is not clinically defined<sup>1,9,10</sup>. It is clear that there are benefits for patients receiving biologic therapy.

The clinical benefits of triple therapy previously mentioned are relevant in most RA patients when compared to efficacy of DMARD combination. This is especially an attractive treatment because of the lower cost of triple therapy compared to biologics, particularly in developing countries. Although we do not have official data related with social security in México, approximately 20% of RA patients covered by ISSSTE (11% of total Mexican population), and less than 5% of IMSS (59% of total Mexican population) are receiving a biologic therapy; Mexican population with no social security is a rare event to prescribe biologic therapy. However, although triple therapy can be more accessible than biologics, the latter treatment becomes necessary for at least in 20-30% of RA patients particularly when individual treatment is refractory to methotrexate.

Nonetheless, treatments with higher doses of methotrexate<sup>11,12</sup>, in combination with prednisone<sup>13</sup> or with another combination of DMARD, reduces the percentage of patients requiring biologics therapy<sup>1,14,15</sup>. We suggest that initial triple DMARDs therapy for RA as the first therapy for monotherapy non-responsive patients and biologics must be reserved for refractory triple DMARDs therapy.

## Bibliografía

1. Rantalaiho V, Kautiainen H, Korpela M, Hannonen P, Kaipiainen-Seppänen O, Möttönen T, et al., for the NEO-RACo Study Group. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203497. [Epub ahead of print].
2. Boers M, van Tuy L, van den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests that intensive non-biological combination therapy with step-down prednisolone (COBRA strategy) may also disconnect disease activity and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:406-9.
3. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S14-36.
4. 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.
5. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatol Clin.* 2013;9:106-24.
6. 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. 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 Supl.:C1-CM022.
8. 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