



NOTA CLÍNICA

Toxicidad grave por metotrexato en el anciano: nuestra experiencia en los últimos 7 años



Rita Nogueiras Álvarez^a, Daniel Narcís Nan Nan^b, José Manuel Olmos Martínez^b y Marta Fernández-Ayala Novo^{b,*}

^a Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

RESUMEN

Palabras clave:
Metotrexato
Toxicidad metotrexato
Anciano
Polifarmacia

El metotrexato es uno de los fármacos más empleados en pacientes con procesos reumatológicos, debido a su eficacia y perfil de seguridad. Sin embargo, los pacientes tratados con este fármaco son en ocasiones de edad avanzada, por lo que el riesgo de toxicidad aumenta, así como el de intoxicación por error en la toma de la medicación. Presentamos el caso de una paciente de 87 años, polimedicada, con antecedentes de deterioro cognitivo y escaso apoyo social que sufrió una intoxicación aguda grave por metotrexato. Además, describimos las características de los casos de toxicidad por este fármaco ingresados en nuestro Hospital en los últimos 7 años.

© 2019 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Severe methotrexate toxicity in elderly: 7 years experience

ABSTRACT

Keywords:
Methotrexate
Methotrexate toxicity
Elderly
Polypharmacy

Methotrexate is one of the most widely used drugs in rheumatology due to its high efficacy-to-toxicity. However, patients treated with this drug are sometimes elderly, which increases toxicity risks, as well as mistakes in taking the medication. The case is presented of an 87 year-old patient, on multiple medications, with a history of cognitive impairment and low social support, who suffered acute methotrexate toxicity. A description is also presented on the characteristics of the toxicity cases due this drug admitted to this hospital in the last 7 years.

© 2019 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El metotrexato es uno de los fármacos más utilizados en Reumatología por su alta eficacia y baja toxicidad. A pesar de que los efectos tóxicos cuando aparecen suelen ser leves —manifestaciones gastrointestinales, anemia—, en ocasiones pueden ser más graves y producir una mielosupresión intensa, afectación hepática o pulmonar irreversible. La toxicidad depende de la dosis de fármaco y de los factores que intervienen en su absorción, distribución y excreción^{1,2}. A pesar de que las directrices para la correcta

utilización y la prevención de la toxicidad por metotrexato están bien establecidas¹, siguen produciéndose en nuestros Hospitales ingresos por toxicidad, que en ocasiones tienen un desenlace fatal.

El caso que describimos es un ejemplo representativo de una paciente de alto riesgo de intoxicación aguda de metotrexato. Por ello, nos ha parecido de interés su comunicación, describiendo además las características de los casos de toxicidad por este fármaco que han ingresado en nuestro Centro en los últimos años.

Caso clínico

Mujer de 87 años, dependiente para las actividades básicas de la vida diaria (escala de Barthel: 24), que vivía con su marido de edad similar. Se le había diagnosticado artritis reumatoide seropositiva 17 años antes y seguía tratamiento desde hacía 7 con metotrexato

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: marta.fernandezayala@scsalud.es
(M. Fernández-Ayala Novo).

(15 mg en dosis única semanal), ácido fólico (5 mg semanales) y metilprednisolona (2 mg diarios). Dos años antes se le había diagnosticado deterioro cognitivo moderado de tipo mixto (GDS: 5; Minimental: 16/30), osteoporosis, hipertensión arterial y dislipidemia. Seguía tratamiento con furosemida, galantamina, alopurinol, ácido acetilsalicílico, omeprazol, atorvastatina, lormetazepam, risperidona, calcifediol y denosumab.

Acudió a Urgencias por un cuadro de varios días de evolución de deterioro del estado general, con postración, fiebre, lesiones cutáneas y mucosas, disfagia y deposiciones melénicas. En la exploración física destacaba: afectación del estado general, fiebre de 39°C, dificultad respiratoria, hipotensión y taquicardia. Presentaba una mucosa oral sangrante con erosiones en el paladar y la faringe y hematomas extensos en la espalda y extremidades. En la analítica destacaba: $0,5 \times 10^3$ leucocitos/ μL , con 0% de neutrófilos; Hb: 6 g/dL y 11×10^3 plaquetas/ μL ; Cr: 1,02 mg/dL (1-1,18 mg/dL); ALT: 51 U/L (2-40 U/L); GGT: 266 U/L (11-50 U/L) y FAL: 143 U/L (46-116 U/L). La radiografía de tórax y la ecografía abdominal fueron normales. Se diagnosticó probable intoxicación por metotrexato, con mucositis, pancitopenia severa y hepatitis leve. Se pautó ácido fólico, factor estimulante de colonias granulocíticas, ácido tranexámico, transfusión de concentrados de plaquetas y hemáties y antibioterapia empírica. La paciente evolucionó favorablemente con recuperación completa de la aplasia tras 14 días de tratamiento, normalización de la función renal y hepática y desaparición de las lesiones mucocutáneas. A los 6 meses del episodio, la paciente permanece asintomática. Se reinterrogó a los familiares y se constató un error en la administración del metotrexato, con una sobredosificación por la toma de los comprimidos diariamente en vez de

semanalmente, debido al deterioro cognitivo de la paciente y la falta de supervisión del entorno familiar.

Material y métodos

Se recogieron de forma retrospectiva los datos de los pacientes dados de alta en nuestro Centro con el diagnóstico de toxicidad por metotrexato durante un periodo de 7 años (desde el 01/01/2011 hasta el 31/12/2017). Se seleccionaron inicialmente 44 pacientes, excluyéndose 19 de ellos al no poderse asegurar la existencia de una relación directa con el fármaco, por presentar otras causas que podían justificar sus manifestaciones clínicas o por no haberse suspendido el tratamiento con metotrexato tras el alta. Las variables analizadas se recogen en la [tabla 1](#).

Resultados

Cuatro de los 25 casos analizados presentaban una intoxicación aguda debida a un error en la administración del fármaco, como ocurrió en nuestra paciente.

La media de edad de los pacientes fue de 76,7 años, con un rango comprendido entre 50-94 años. En el 84% de los pacientes el motivo del tratamiento fue una artritis reumatoide. La dosis de metotrexato osciló entre los 5 y 20 mg semanales y la media de duración del tratamiento fue de 65 meses ([tabla 1](#)).

La mayoría de los pacientes presentaban otras enfermedades asociadas. Un 60% (15/25) presentaba un índice de comorbilidad de Charlson de 3 puntos o superior y en 4 pacientes constaba en su historia clínica el diagnóstico de deterioro cognitivo previo.

Tabla 1
Características de los pacientes y datos clínicos

N.º	Edad/sexo	Indicación	Meses de tto	Dosis (mg/sem)	Albúmina baja	ERC	Manifestaciones clínicas	Transfusión CH, TP y/o G-CSF	Estancia hospital (d)
1	86/H	AR	54,6	15	-	-	Pancitopenia	4 CH	3
2	66/M	LES	8	10	-	+	Bicitopenia y mucositis	-	6
3	90/M	AR	12	10	-	-	Neumonitis	-	20
4	85/H	AR	12,8	15	+	-	Pancitopenia	1 CH	6
5	77/M	DMS	2	7,5	-	-	Neumonitis	-	37
6	80/M	AR	115,9	15	+	+	Pancitopenia y mucositis	2 CH	29
7	80/H	AR	24	15	+	-	Bicitopenia y mucositis	2 CH y G-CSF	11
8	94/H	AR	63	12,5	+	-	Pancitopenia	-	6
9	79/M	AR	72	10	+	-	Trombocitopenia	-	Fallecido
10	50/H	AR	9	20	-	-	Fibrosis pulmonar	-	9
11	64/H	FOD	1	15	-	-	Neumonitis	20 CH y 16 TP	Fallecido
12	80/M	AR	34	5	-	-	Neumonitis	-	9
13	64/M	AR	27	20	-	-	Anemia, mucositis y neurotoxicidad	-	12
14	62/M	AR	2	15	-	+	Pancitopenia y mucositis	4 CH y G-CSF	10
15	94/H	AR	276	15	+	+	Bicitopenia	3 CH	20
16	89/M	AR	240	7,5	+	+	Pancitopenia	1 CH	11
17	69/M	AR	156	7,5	-	-	Pancitopenia	-	8
18	80/H	AR	108	10	+	-	Hepatotoxicidad	-	12
19	79/M	AR	4	10	+	+	Bicitopenia, mucositis y neumonitis	2 CH	10
20	66/M	AR	24	20	-	-	Pancitopenia y mucositis	5 CH, 8 TP y G-CSF	24
21	66/M	AR	12	12,5	-	-	Pancitopenia	3 CH, 2 TP	7
22	81/H	PSO	48	10	-	-	Neurotoxicidad	-	13
23	74/H	AR	168	20	-	+	Pancitopenia y neumonitis	2 CH and G-CSF	36
24	76/H	AR	2	15	-	-	Bicitopenia y hepatotoxicidad	-	8
25	87/M	AR	192	15	+	-	Pancitopenia, mucositis, piel y hepatotoxicidad	4 CH, 2 TP y G-CSF	15

AR: artritis reumatoide; CH: concentrados de hemáties; DMS: dermatomiositis; ERC: enfermedad renal crónica (FG < 60 ml/min/m²; albúmina < 3 g/dl); FOD: fiebre de origen desconocido; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; H: hombre; LES: lupus eritematoso sistémico; M: mujer; PSO: psoriasis; TP: pool de plaquetas.

Tabla 2
Otras medicaciones utilizadas

N.º	IBP	AINE	Corticoides	IECA/ARAI	Otros fármacos
1				Candesartán	7
2	Omeprazol				12
3			Prednisona		6
4					4
5	Omeprazol		Prednisona		5
6	Omeprazol	Dexketoprofeno	Prednisona	Valsartán	6
7	Pantoprazol		Prednisona	Enalapril	11
8		Aspirina	Prednisona		5
9	Omeprazol	Aspirina	Prednisona		8
10	Lansoprazol		Prednisona		3
11	Omeprazol			Losartán	1
12					5
13			Prednisona		5
14					4
15	Rabeprazol	Diclofenaco	Prednisona	Enalapril	8
16	Omeprazol	Aspirina/Ibuprofeno		Perindopril	9
17	Omeprazol		Prednisona	Olmesartán	6
18			Prednisona	Enalapril	5
19	Omeprazol			Olmesartán	8
20	Omeprazol			Olmesartán	17
21	Omeprazol		Prednisona		4
22		Aspirina			6
23	Omeprazol		Prednisona	Olmesartán	12
24					1
25	Omeprazol	Aspirina	Prednisona		9
Total	15	7	14	11	

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; ARAII: antagonista receptor angiotensina II; IBP: inhibidor bomba de protones; IECA: inhibidor enzima angiotensina.

La mayoría de los pacientes realizaban tratamientos con otros fármacos, siendo la media de fármacos por paciente de 9,4. Un 40% consumía más de 10 comprimidos diferentes cada día. Además, era frecuente el uso concomitante de fármacos que pueden favorecer la toxicidad del metotrexato: el 60% tomaba inhibidores de la bomba de protones (IBP), 44% IECA o ARA II, 56% glucocorticoides y un 28% antiagregantes o AINE (tabla 2).

Siete pacientes presentaban una enfermedad renal crónica previa al ingreso y en 10 pacientes se observó la existencia de hipoalbuminemia.

La toxicidad más frecuente fue la hematológica (72%), seguida de la afectación cutánea (32%). La mitad de los pacientes precisaron transfusión de hemoderivados. La neumonitis por toxicidad se observó en 7 pacientes y hubo 3 casos de hepatitis tóxica. Dos pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, que se resolvieron tras la retirada del fármaco (tabla 1).

La estancia media hospitalaria fue de 14,1 días. La mayoría de los pacientes evolucionaron favorablemente, falleciendo únicamente 2 pacientes, uno debido a una neumonitis tóxica y otra paciente por una sepsis secundaria a neumonía.

Tal y como hemos comentado, se recogieron 4 casos de intoxicación aguda por error de administración en la dosis de metotrexato (tabla 1). La media de edad de estos pacientes fue de 78,3 años y los 4 tomaban otros medicamentos de manera concomitante (> 7 fármacos). Tres de ellos tomaron por error el medicamento a diario y otro había abandonado el suplemento de ácido fólico.

Discusión

En nuestra serie hay un sesgo en la selección de los casos ya que solo se incluyeron los que requirieron ingreso debido a la toxicidad por su gravedad. Esto explica que el efecto adverso más frecuente en nuestro estudio fuera hematológico, precisando ingreso y en el 70% de ellos transfusión de componentes sanguíneos y/o factores estimuladores de colonias granulocíticas. La toxicidad hematológica (anemia, trombocitopenia o leucopenia) es poco frecuente y se estima en alrededor del 3% de los tratamientos crónicos con metotrexato, y la pancitopenia en el 1% de los casos³.

La edad media de los pacientes fue cercana a la octava década de la vida, confirmando lo que se describe como uno de los factores de riesgo más importantes de toxicidad⁴. La desnutrición y la enfermedad renal crónica también son más frecuentes en estos pacientes, junto con la polifarmacia (empleo de 3 a 5 fármacos al mismo tiempo), que por sí sola aumenta el riesgo de reacciones adversas medicamentosas y de interacciones farmacológicas⁵.

La excreción del metotrexato es inhibida por la presencia de ácidos débiles, como el ácido acetilsalicílico y AINE, y disminuida por otras medicaciones nefrotóxicas (IECA, ARA II). Sin embargo, el tratamiento con omeprazol es un factor de riesgo más debatido⁶. En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes tomaban alguno de estos fármacos.

Las diferentes sociedades científicas han publicado reiteradamente recomendaciones para el seguimiento de los pacientes en tratamiento con metotrexato, recomendando controles analíticos periódicos⁷. Con este estudio queremos resaltar la importancia de que se sigan y cumplan estas recomendaciones, realizándose una monitorización si cabe más estrecha en los pacientes de edad avanzada, en los que conviene revisar regularmente los medicamentos que están tomando de forma crónica.

Se han notificado casos de toxicidades mortales relacionadas con la administración diaria involuntaria en lugar de semanal, especialmente en personas de edad avanzada. Por ello, en julio de 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa y realizó una actualización de la ficha técnica y del prospecto del metotrexato y una modificación del envase de presentación del fármaco, incluyendo mensajes sobre la dosificación semanal del fármaco por vía oral⁸. En julio de 2011 la AEMPS emitió una nueva alerta⁹. Sin embargo, continúan publicándose nuevos casos de intoxicación por error de dosis¹⁰, como sucede en nuestra revisión, en la que detectamos otros 4 pacientes.

En el caso que describimos, la paciente reunía varios factores de riesgo para presentar toxicidad por el fármaco y era una candidata idónea para que se produjera un error en la toma del mismo. Se le había diagnosticado deterioro cognitivo 2 años antes. Tenía escaso apoyo familiar, ya que vivía con su marido de edad similar y tomaba múltiples medicamentos. Durante su seguimiento, los diferentes

médicos que la atendieron no se plantearon en ningún momento la conveniencia de seguir o no con el mismo esquema terapéutico.

A los pacientes se les receta un medicamento adecuado en un momento de su vida, pero a medida que envejecen y aparecen nuevas comorbilidades, creemos importante revalorar estos tratamientos y los fármacos concomitantes, para evitar en la medida de lo posible la aparición de nuevos casos.

Por ello, con el caso que presentamos nos gustaría llamar la atención sobre el hecho de que, aunque el metotrexato es un fármaco relativamente seguro, su uso debería ser estrechamente vigilado en aquellos pacientes que puedan ser más propensos a cometer errores en su administración, como puede ser el caso de los pacientes mayores, con comorbilidades y polimedicados.

Bibliografía

1. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marenco de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6:23–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2009.10.006>
2. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol*. 1994;12:1667–72. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1994.12.8.1667>
3. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:272–6.
4. Kivity S, Zafir Y, Loebstein R, Pauzner R, Moullem M, Mayan H. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: A cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1109–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.027>
5. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:173–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.002>
6. Ranchon F, Vantard N, Henin E, Bachy E, Sarkozy C, Karlin L, et al. Delayed methotrexate elimination: Incidence, interaction with antiacid drugs, and clinical consequences? *Hematol Oncol*. 2018;36:399–406. <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2479>
7. Tornero Molina J, Ballina García FJ, Calvo Alén J, Caracuel Ruiz MÁ, Carbonell Abelló J, López Meseguer A, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: Up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin*. 2015;11:3–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012>
8. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre Metotrexato. Posible confusión en la dosis de Metotrexato administrado por vía oral. Ref: 2004/04. [consultado 27 Jul 2004]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NL2004-07_metotrexato.htm
9. Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada. Referencia: MUH (FV), 11/2011. Fecha de publicación: 13 de julio de 2011. [consultado 13 Jul 2011]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH.11-2011.htm>
10. Expósito L, Bethencourt JJ, Bustabad S. Aplasia medular grave secundaria a intoxicación por metotrexato en un paciente con artritis reumatoide de inicio senil. *Reumatol Clin*. 2014;10:344–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2014.02.011>