

COMUNICADO DE SEGURIDAD N° 002-2018

RIESGO DE MUERTE ASOCIADO A PANCITOPENIA POR METOTREXATO

El Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación (IETSI), a través del Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud), comunica a los profesionales de la salud y Comités de Farmacovigilancia (CFV) de nuestra institución **SOBRE EL POTENCIAL RIESGO DE MUERTE ASOCIADA A PANCITOPENIA SEVERA, POR BAJAS DOSIS DE METOTREXATO POR VÍA SUBCUTÁNEA, EN EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE (AR).**

Esta comunicación, se basa en un reporte de caso individual de seguridad (ICSR por sus siglas en inglés) remitido al CRI-EsSalud: paciente varón de 81 años de edad que recibía semanalmente metotrexato por vía subcutánea, para el tratamiento de artritis reumatoide; ingresó al servicio de emergencia por fiebre, en el examen clínico se corroboró pancitopenia severa e infección urinaria, iniciándose antibioticoterapia de amplio espectro, pero el paciente falleció al día siguiente.

El metotrexato es una droga modificadora de la artritis reumatoide (DMAR) utilizada sola o en combinación como primera línea para el tratamiento de la enfermedad¹. Los pacientes con artritis reumatoide tienen una prevalencia de toxicidad hematológica alrededor de 3%². De este tipo de toxicidad, la pancitopenia severa asociada a metotrexato tiene una frecuencia estimada de 7/100 000 pacientes por año³.

Varios estudios han revisado la asociación entre **bajas dosis de metotrexato y pancitopenia** desde los años 80 hasta el 2016 en diferentes lugares del mundo, encontrando reportes que la mortalidad por esta asociación oscila entre un 15% - 50%^{2,3,4,5}, dentro de lo cual la **sepsis** ha sido considerada un factor de riesgo asociado⁶.

Si bien, es posible que el metotrexato ocasione este tipo de toxicidad severa, que puede causar la muerte, se debe tener en cuenta que es un medicamento efectivo y de mayor uso en el tratamiento de la AR, por lo que, el profesional de salud debe realizar un monitoreo intensivo con el propósito de detectar oportunamente eventos adversos en los pacientes durante su uso⁷.

¹ Mameli A, Barcellona D, Marongiu F. Fatal Cytopenia Induced by Low-Dose Methotrexate in Elderly With Rheumatoid Arthritis. Identification of Risk Factors. Am J Ther. febrero de 2017;24(1):e106-7.

² Kuitunen T, Malmstrom J, Palva E, Pettersson T. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish Adverse Drug Reaction Register From 1991 to 1999. Scand J Rheumatol. junio de 2005;34(3):238-41.

³ Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. febrero de 1996;39(2):272-6.

⁴ Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. Rheumatology (Oxford). agosto de 2005;44(8):1051-5.

⁵ Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. Clin Rheumatol. enero de 2007;26(1):84-7.

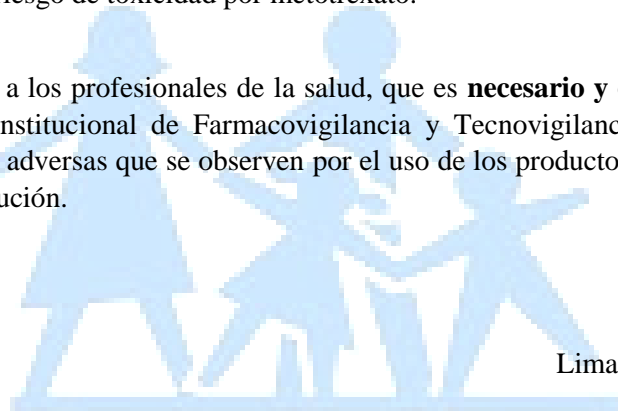
⁶ Kassai A, Rautenstrauch H. Incidence of pancytopenia with methotrexate treatment of rheumatoid arthritis in Germany: comment on the article by Gutierrez-Urena et al. Arthritis Rheum. enero de 1997;40(1):195-6.

⁷ Yazici Y. Methotrexate induced pancytopenia is rare and concern for it should not limit its use. Rheumatology (Oxford). marzo de 2006;45(3):361; author reply 363-364.

En ese sentido, basándonos en las recomendaciones establecidas por el Instituto para el Uso Seguro de Medicamentos de Canadá⁸ (ISMP por sus siglas en inglés), se sugiere a los profesionales de la salud:

- Antes de iniciar la terapia con metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide, obtenga valores de referencia para los parámetros de monitoreo (hemograma completo) para detectar factores de riesgo.
- Repetir el hemograma completo, cada 2-4 semanas por tres meses, después de iniciado el tratamiento con metotrexato, después de ello, cada 8-12 semanas.
- Considerar la administración de suplementos de folato en pacientes que inician terapia con metotrexato.
- Cuando prescriba metotrexato por vía oral para su administración semanal, especifique un día en particular, para reducir el riesgo de su uso diario por el paciente.
- Preguntar a los pacientes sobre el uso de medicamentos concomitantes y otros de venta libre que podrían influir en el riesgo de toxicidad por metotrexato.

Finalmente, se recuerda a los profesionales de la salud, que es **necesario y obligatorio** reportar al Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI-EsSalud); las sospechas de reacciones adversas que se observen por el uso de los productos farmacéuticos que se utilizan en nuestra institución.



Lima, 11 de mayo del 2018.

EsSalud

⁸ Institute for Safe Medication Practices Canada. Severe Harm and Deaths Associated with Incidents Involving Low-Dose Methotrexate. Disponible en: https://www.ismp-canada.org/download/safetyBulletins/2015/ISMPCSB2015-09_Methotrexate.pdf