



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11227

190

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "GRAL IGNACIO ZARAGOZA"
ISSSTE

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS POR
METOTREXATE A DOSIS BAJAS EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. ERNESTO RIVERA RAMON

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ASESOR DE TESIS DR JOSE GUADALUPE FLORES GALICIA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado

(ISSSTE)

TEMA

**ALTERACIONES HEMATOLOGICAS POR METOTREXATE A DOSIS BAJAS
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Tesis de Postgrado para Obtener el Título de Especialidad en

MEDICINA INTERNA.

Presenta

DR. ERNESTO RIVERA RAMÓN.

Asesor de Tesis

DR. JOSE GUADALUPE FLORES GALICIA.
Médico Adscrito al servicio de Reumatología

Dr. Alberto Trejo Gonzalez
Prof. Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"
UNAM-ISSSTE.

Dr. Héctor Arizmendi Garcia
Coordinador de Medicina Interna
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"

Dr. José Guadalupe Flores Galicia
Servicio de Reumatología.
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"
Asesor de Tesis.



Dr. Gregorio Urbano Valencia Pérez
Jefe de Investigación y Desarrollo
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza".



Dr. José Guadalupe Flores Galicia
Coord. De Capacitación, Investigación y Desarrollo
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS - Porque me ha dado la oportunidad de elegir el camino correcto.

A MIS PADRES.- Ya que me han enseñado que el hombre es, simplemente eso; hombre.

A MI ESPOSA (Chely).- Por apoyarme en todo momento y por la alegría que me ha traído.

A MI HIJA Cellick Hazel.- Por traerme nuevas esperanzas.

ESPECIALMENTE AGRADEZCO:

-A MI MADRE porque estoy seguro que de haber tenido más que dar; lo habría dado.

-A mis hermanas Gladys y Ericelda ya que siempre me han --
dado la confianza para poder hacer cada día más.

-A mi gran e inolvidable amigo Cesar Pedro Rodriguez Valdez
por su gran apoyo.

-Al Dr. José Guadalupe Flores Galicia por su amistad, sus --
enseñanzas y su confianza.

RESUMEN

El metotrexate a dosis bajas (5 a 20mg/semana) inicialmente fue muy usado para tratar psoriasis severa y artritis psoriásica, también fue de los primeros en curar un tumor sólido como el coriocarcinoma; después se incremento su uso al considerarse efectivo para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Las dosis bajas semanales de metotrexate han mostrado ser efectivas para el tratamiento de la Artritis Reumatoide Activa. La toxicidad hematológica por el mismo raramente ocurre con las dosis bajas semanales.

En nuestro estudio de tipo retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo, reportamos los resultados obtenidos en la revisión de 66 expedientes de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios de 1987 de la Asociación Americana de Reumatismo y bajo tratamiento con metotrexate a dosis que van de 5-10mg/semana en la consulta de Reumatología del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE durante un periodo que va desde enero de 1997 a mayo del 2001 cuando se realizó la recolección de datos.

El objetivo principal del estudio es conocer la frecuencia de alteraciones hematológicas por metotrexate de acuerdo a la dosis empleada. Determinar el tiempo de aparición además de la relación con el sexo, edad y la relación entre las diferentes alteraciones encontradas. Para ello se revisaron todas las Biometrías Hemáticas, incluyéndose al menos 1 previa al inicio del tratamiento, de los pacientes que reunieron los criterios de inclusión. Para tal estudio, se tomo como criterio de normalidad el reportado por el equipo Coulter Electronics Inc modelo STKS-ANA con el que cuenta el laboratorio de hematología de ésta unidad hospitalaria.

Durante el estudio observamos que aunque la frecuencia de leucopenia fue mayor a la reportada por otros autores, el grado de las mismas va de leve a moderada en la mayoría y sólo en un caso de los 54 incluidos presento leucopenia severa, así mismo, 10 pacientes de los 13 con leucopenia la presentaron en el intervalo de 3-12 meses con dosis de 7.5mg y sin relación al grupo de edad.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

SUMMARY

The Methotrexate (MTX) to low dose (5 at 20mg/semana) it was initially very used to treat severe psoriasis and arthritis psoriásic, it was also of the first ones in curing a solid tumor as the coriocarcinoma; later you increment their use when being considered cash for the treatment of the Arthritis Rheumatoid (AR).

The weekly low doses of methotrexate have shown to be effective for the treatment of the Arthritis Active Rheumatoid. The toxicity hematological for the same one rarely happens with the weekly low doses.

In our study of retrospective, observational, longitudinal and descriptive type, we report the results obtained in the revision of 66 files of patient with diagnosis of arthritis agreement rheumatoid with the revised approaches of 1987 for the American Association of Rheumatism and low treatment with methotrexate to dose that you/they go of 5-10mg/semana in the consultation of Rheumatologic of the Regional Hospital Gral. Ignacio Tarragona of the ISSSIE during one period that it goes from January from 1997 to May of 2001 when it was carried out the gathering of data.

The main objective of the study is to know the frequency of alterations hematologics for methotrexate according to the used dose. To determine the time of appearance besides the relationship with the sex, the age and the according with the different opposing alterations. For all the Biometrics they were revised it Hematics (BH), being included A previous one at least to the beginning of the treatment, of the patients that gathered the inclusion approaches. For such a study, I take as approach of normality the one reported by the team Coulter Electronics Inc model STKS-ANA with which counts the hematology laboratory of this hospital unit.

During the study we observe that although the leucopenia frequency went bigger to the one reported by other authors, the degree of the same ones goes of light had moderated in most and only in an included case of the 54 present severe leucopenia, likewise, 10 patients of the 13 with leucopenia presented it in the interval of 3-12 months with dose of 7.5mg and without relationship to the age group.

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide(AR), es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica que afecta primordialmente a las articulaciones diartrodiales mediante un infiltrado inflamatorio crónico de la membrana sinovial, predominantemente a base de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas produciendo destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional.

Dentro del diagnóstico de la artritis reumatoide⁽¹⁾ existen parámetros predictores de enfermedad grave y de mal pronóstico que obligan al uso temprano de los llamados Fármacos Modificadores del Curso de la Enfermedad (p.ejm.-MTX); estos parámetros incluyen: poliartritis generalizada que afecta >10 a 20 articulaciones en total, enfermedad extra-articular (p.ejm.-nódulos o vasculitis), velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada o proteínas C reactiva con sinovitis activa, factor reumatoide elevado, erosiones articulares tempranas, marcador genético HLA-DR4 y otras.

El metotrexate (MTX), un antagonista del ácido fólico que inhibe la fase S del ciclo celular al inhibir la enzima dihidrofolato reductasa causando depleción parcial de cofactores de tetrahidrofolato necesarios para la síntesis de purinas y timidilatos requeridos para formar DNA, RNA y síntesis de proteínas ⁽³⁾ produce una inhibición en la función de células en fase de división rápida como son los neutrófilos, linfocitos, macrófagos, células, células del epitelio intestinal ,etc...

El metotrexate ha sido empleado desde 1961 para el tratamiento de la artritis reumatoide y actualmente su uso se ha incrementado sobre todo en pacientes con criterios de gravedad de artritis reumatoide, iniciándose desde que se presenta la enfermedad.

Dentro de la toxicidad reportada para metotrexate se encuentra la toxicidad a médula ósea en 1-3% de los casos, iniciándose aproximadamente a los 6 meses de tratamiento con dosis bajas⁽⁴⁾, manifestada ésta toxicidad por citopenias (leucopenia, trombocitopenia y eritropenia)^(4,5) e incremento del volumen corpuscular medio⁽⁶⁾, el cual se ha sugerido como un parámetro predictivo de pancitopenia.

En nuestro estudio, determinaremos la frecuencia de las alteraciones comentadas anteriormente, así como la relación entre las distintas alteraciones comentadas.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 66 expedientes de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (de acuerdo con los criterios de 1987 de la Asociación Americana de Reumatismo) en tratamiento con metotrexate (MTX) a dosis menores de 10mg/semana, tomados del servicio de Reumatología del Hospital Regional "Gral Ignacio Zaragoza" en un periodo que va de enero de 1997 a mayo del 2001 cuando se realizó la recolección de datos

Se revisaron las Biometrías Hemáticas de todos los pacientes, incluyéndose al menos una antes del inicio del tratamiento con MIX y todas las posteriores a éste con un control mínimo de BH a los 3 meses. Se tomo como parámetro de normalidad el reportado con el equipo Coulter Electronics Inc modelo STKS-ANA con el que cuenta el laboratorio de hematología de éste hospital, determinándose como leucopenia la menor a 4800 leucocitos, eritropenia (disminución de la cuenta total de eritrocitos) la menor a 4.7×10^6 en hombres y de menos de 4.2×10^6 en mujeres, trombocitopenia la menor a 130000 plaquetas, así como incremento del volumen corpuscular medio el mayor a 94fl en hombres y el mayor a 99fl en mujeres.

De los pacientes revisados (66), sólo reunieron los criterios de inclusión 54, de los cuales 9 del sexo masculino y 45 del sexo femenino, con una edad mínima de 28 años y una máxima de 75 años. Se excluyeron 2 pacientes en tratamiento concomitante con otro antirreumático modificador del curso de la enfermedad y se eliminó 1 paciente por desarrollo de Insuficiencia renal durante el tratamiento aunque no presento toxicidad hematológica.

Finalmente se realizaron tablas de frecuencia de las alteraciones hematológicas halladas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexate a dosis bajas (10mg/semana o menos) por vía oral.
2. Pacientes con al menos UNA determinación de Biometría Hemática antes del inicio de la terapia con metotrexate
3. Pacientes con al menos una determinación de creatinina sérica previa al inicio del tratamiento con metotrexate y una determinación posterior al inicio del tratamiento,

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes en tratamiento con otro inmunosupresor modificador del curso de la enfermedad sólo o en combinación con metotrexate.
2. Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica severa o terminal
3. Pacientes con enfermedad hematológica diagnosticada antes del inicio de la terapia con metotrexate.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Desarrollo de Insuficiencia Renal Severa durante el curso del tratamiento.

RESULTADOS

SEXO.- 9 hombres y 45 mujeres con una relación de 5:1.

EDAD - Un rango de edad que va de 28 a 75 años con una media de 47 años.

DOSIS DE METOTREXATE - Oscilaron entre 5mg/semana la dosis mínima y 10 mg/semana la dosis máxima con predominancia de la dosis media de 7.5mg/semana en 43 pacientes de los 54 estudiados con una frecuencia de 82.69%.

INCREMENTO DEL VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO.- Se observó incremento del volumen corpuscular medio en 7 pacientes, con una distribución de 6 mujeres y 1 hombre, con un rango de edad de 47 a 75 años. El período más temprano de aparición fue a los 3 meses y el más tardío a los 8 meses. Sólo uno de ellos presentó al mismo tiempo leucopenia, eritropenia e incremento del volumen corpuscular medio con 7.5mg de MTX (ver tabla 2).

LEUCOPENIA.- 12 mujeres (6.48%) y 1 hombre (0.54%) desarrollaron leucopenia en algún momento de su tratamiento, observándose que 10 pacientes (76.9%) la presentaron en el intervalo de 3 a 12 meses de iniciada la terapia con MTX, 2 en los meses 13-24 y 1 a los 47 meses (ver gráfica 1). El rango de edad fue de 30 a 75 años con una mediana de edad de 49 años. Sólo 1 paciente presentó concomitantemente las 3 alteraciones ya mencionadas, representando el 0.54% del total de pacientes en tratamiento. Estas relaciones se muestran en la tabla 2.

ERITROPENIA.- Sólo 4 pacientes presentaron disminución en la cuenta total de eritrocitos y relacionados con leucopenia.

TROMBOCITOPENIA.- No hubo presencia de ésta alteración

DISCUSIÓN

Como hemos comentado previamente, el MTX ha sido empleado desde 1961 para el tratamiento de la artritis reumatoide y actualmente su uso se ha incrementado, sobre todo en pacientes con criterio de gravedad de la enfermedad. La toxicidad a médula ósea mundialmente ha sido reportada en un 1-3%, iniciándose aproximadamente a los 6 meses del tratamiento con dosis bajas de MTX (5-20mg/semana)⁽⁴⁾

Los resultados en este estudio revelan que la toxicidad hematológica por metotrexate a dosis bajas es predominantemente sobre los glóbulos blancos (leucocitos) con un porcentaje de 7.02%, sin embargo, del total de los pacientes con ésta alteración sólo 1 presentó leucopenia severa (menos de 3.500 leucos)⁽⁵⁾, representando un promedio de 0.54% del total de pacientes estudiados. De los 13 pacientes con leucopenia 3 tuvieron remisión al alternar las dosis de 7.5 a 5 mg/semana (pacientes 1, 3, 5), 3 remitieron espontáneamente y 2 al agregar ácido fólico; sólo 5 no presentaron remisión ni agregándoseles ácido fólico. Esto revela que al detectar las alteraciones es más factible la remisión de la leucopenia con el cambio de dosis que con el tratamiento suplementario con ácido fólico.

En cuanto a la eritropenia, nosotros preferimos tomarla como datos de toxicidad por metotrexate de acuerdo con el mecanismo de acción de éste fármaco sobre la médula ósea y no así tomar la hemoglobina como es reportado por Al-Awadhi y cols⁽⁵⁾ ya que la hemoglobina puede descender en las llamadas "enfermedades crónicas" como es el caso de la artritis reumatoide, siendo la anemia de tipo normocítica-normocrómica (NN) o microcítica-normocrómica(MN) como en nuestro estudio en el cual se detectaron 12 pacientes; 9 con anemia MN y 3 más con anemia NN. Sólo detectamos 4 pacientes con eritropenia y en relación a leucopenia.

No hubo pacientes con trombocitopenia, lo cual difiere de otros autores, ^(4,5)

En cuanto al volumen corpuscular medio encontramos incremento del mismo en 6 pacientes en algún momento de su tratamiento y sin relación a otros datos de toxicidad, 1 paciente presento las 3 alteraciones comentadas, además siendo el de mayor edad, sexo y con dosis de 7.5mg/semana de MTX, representando el 0.54% del total de pacientes, lo cual difiere de los reportado en la literatura médica ⁽⁶⁾ Por ello nosotros propondríamos realizar nuevos estudios para determinar si éste parámetro puede considerarse como predictivo en la aparición de pancitopenia, esto mediante la realización de determinaciones séricas de folatos y vitamina B12, así como aspirado o biopsia medular para detectar tempranamente la presencia de citopenias en una cohorte de mayor volumen.

TABLA 1

Número total de pacientes de acuerdo al grupo de edad y porcentaje de alteración hematológica hallada

Grupo de Edad	No de pacientes	Leucopenia	%	Eritropenia	%	↑VCM *	%
21-30	4	2	1 08	0	0	0	0
31-40	12	4	2 16	1	0 54	0	0
41-50	14	2	1 08	1	0 54	1	0 54
51-60	16	2	1 08	0	0	2	1 08
61-70	7	2	1 08	1	0 54	3	1 62
71-80	1	1	0 54	0	0	1	0 54
Total	54	13	7 02	3	1 62	7	3 78

* Volumen corpuscular medio elevado

Fuente: Consulta externa de Reumatología 1997-2001
Hospital Regional "Gral Ignacio Zaragoza"

TABLA 2

Relación entre edad, sexo y presencia de leucopenia, eritropenia e incremento del VCM* con dosis de Metrotrexate (MTX)+.

No pac.	Edad	Sexo	Leucopenia	Eritropenia	↑VCM	Dosis de MTX/sem
1	30	F	++	-	-	7.5mg  5mg
2	30	F	+	-	-	10mg
3	34	F	+++	-	-	7.5mg  5mg
4	36	F	+	+	-	7.5mg
5	37	F	++	++	-	7.5mg  5mg
6	39	F	++	+	-	7.5mg  5mg
7	49	F	+	-	-	7.5mg  5mg
8	50	F	++	-	-	7.5mg
9	52	M	+	-	-	7.5mg  5mg
10	57	F	+++	-	-	7.5mg  5mg
11	63	F	+	-	-	7.5mg  5mg
12	63	F	+	-	-	7.5mg
13	75	F	++++	++	++	7.5mg  5mg

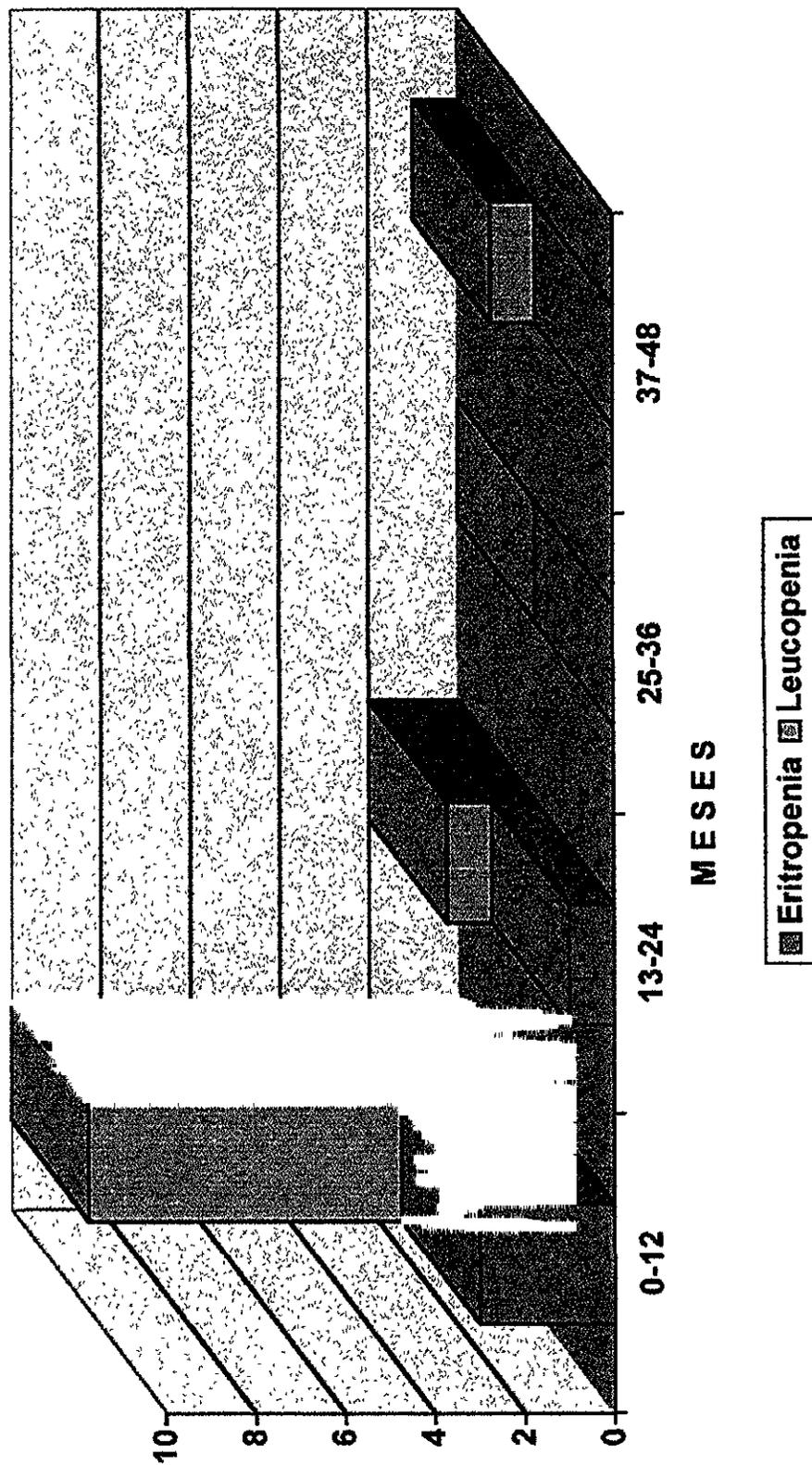
 Dosis alternada

* Numero de veces de prestación de la alteración

Fuente: Consulta externa de Reumatología 1997-2001
Hospital Regional "Gral Ignacio Zaragoza"

GRAFICA 1

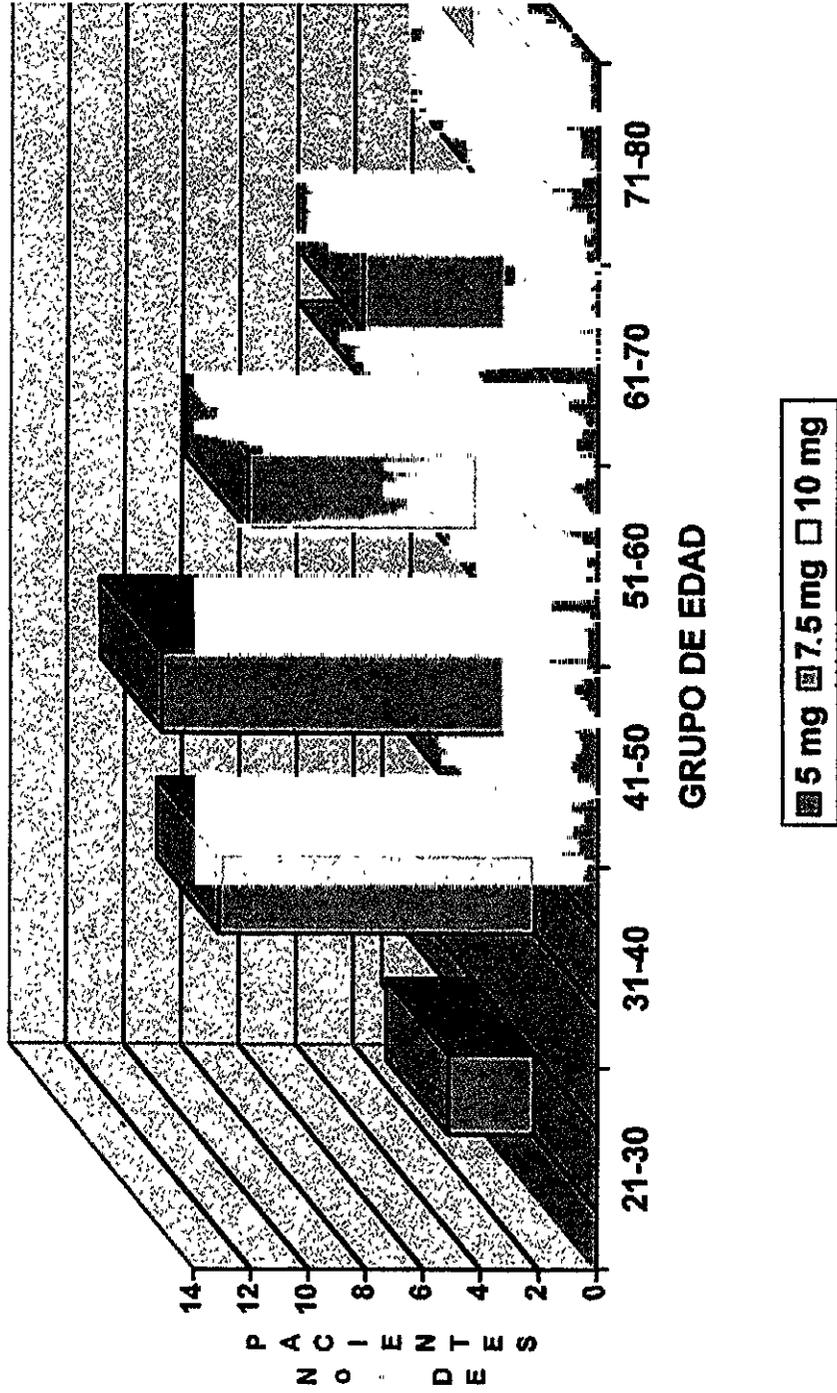
DISTRIBUCIÓN DE LEUCOPENIA Y ERITROPENIA DE ACUERDO AL TIEMPO DE PRESENTACION



Fuente: Consulta Externa de Reumatología 1997 – 2001
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”

GRAFICA 2

RELACION ENTRE EL NUMERO DE PACIENTES POR GRUPO DE EDAD CON LA DOSIS DE METOTREXANTE INGERIDA



15

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Fuente: Consulta Externa de Reumatología 1997 - 2001
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch UA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- 2.- James R O' Dell: Methotrexate Use in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23 (4): 779-98
- 3.- Bruce N C: The Mechanism of action of Methotrexate. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997; 23 (4): 739-56.
- 4.- McKendry R J y Dhale P: Adverse Effects of Low Dose Methotrexate Therapy in Rheumatoid arthritis *J Rheumatol* 1993; 20: 1850-56.
- 5.- Al-Awadhi, Dhale P and McKendry R J: Pancytopenia Associated with Low Dose Methotrexate Therapy A Regional Survey. *J Rheumatol* 1993; 20: 1121-25.
- 6.- Michael E W and Fraser P: Elevated Mean Corpuscular Volume as a Predictor of Hematologic Toxicity due to Methotrexate Therapy. *Arthritis and Rheum* 1989; 32(12): 1592-96.
- 7.- Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Grup: The Effect of Age and Renal Function on the Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 218-23.