

MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS DE INTOXICACIÓN POR METOTREXATO

BRUNO FERRARI¹, NORA KOGAN¹, ROSANA C. VEIRA¹, PAULA C. LUNA^{1,2}, MARGARITA LARRALDE^{1,2},
MARÍA GABRIELA CUESTA³, PAMELA DÍAZ³, MARÍA VERÓNICA ROSSI³, ÍTALO ALOISE³¹Servicio de Dermatología, Hospital Ramos Mejía, ²Servicio de Dermatología, Hospital Alemán,³Servicio de Dermatología, Hospital de Trauma y Emergencias Abete, Buenos Aires, Argentina

Resumen El metotrexato es un antimetabolito análogo al ácido fólico que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa, indispensables para la síntesis de ADN y ARN. Se utiliza ampliamente en dermatología y sus efectos adversos en la piel y mucosas son variados, incluyendo reacciones leves y graves. Las erosiones y úlceras cutáneas como manifestación de citotoxicidad por metotrexato son infrecuentes y representarían un signo cutáneo temprano de pancitopenia por toxicidad medular secundaria a dicha droga. En la mayoría de los casos existen enfermedades cutáneas previas a la ulceración, principalmente psoriasis. En ausencia de dermatitis subyacente, la presencia de ulceraciones es excepcional. Se presentan ocho casos de pacientes con signos cutáneos de intoxicación por metotrexato, con y sin dermatosis previas. En la mayoría hubo asociación de mucositis y compromiso medular. Se recomiendan pautas de tratamiento.

Palabras clave: metotrexato, toxicidad, ulceraciones, psoriasis, ácido fólico

Abstract *Mucocutaneous manifestations of methotrexate toxicity.* Methotrexate is an antimetabolite analog to folic acid that competitively inhibits the enzyme dihydrofolate reductase and thymidylate synthetase, essential for the synthesis of DNA and RNA. It is widely used in dermatology and its adverse effects on the skin and mucous membranes are varied, including mild and severe reactions. The appearance of erosions and skin ulcers as a manifestation of methotrexate cytotoxicity are quite infrequent. These would represent an early cutaneous sign of pancytopenia due to marrow toxicity secondary to this drug. In most of the cases there are cutaneous diseases prior to ulceration, mainly psoriasis. In the absence of underlying dermatitis, the presence of ulcerations is very rare. We present eight cases of patients with cutaneous signs of methotrexate poisoning, with and without previous dermatoses. Most of them associated mucositis and bone marrow involvement. Treatment guidelines are recommended.

Key words: methotrexate, toxicity, ulcerations, psoriasis, folic acid

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito análogo al ácido fólico que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) y timidilato sintetasa¹⁻⁴, indispensables para la síntesis de ADN y ARN¹⁻³. Actúa en la fase S de la división celular¹, y a ello se deben su acción antiproliferativa y sus efectos adversos². Se utiliza en altas dosis en el tratamiento de neoplasias^{1,2}, y en bajas dosis en enfermedades inflamatorias como psoriasis y artritis reumatoidea (AR)¹. Es una droga de amplio uso en dermatología, segura, pero no exenta de complicaciones. Afecta principalmente a las células de proliferación rápida, como las hematopoyéticas medulares, el epitelio gastrointestinal y los queratinocitos⁵. Las reacciones más comunes son estomatitis, fatiga, cefaleas y náuseas⁶⁻⁸. La mielosupresión, hepatopatía, fibrosis pulmonar y renal ocurren con menor frecuencia^{1,7}. Raramente, el MTX

puede causar mucositis grave y síndrome de Stevens Johnson³.

Casos clínicos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo para el cual se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de intoxicación mucocutánea por MTX evaluados en los servicios de dermatología del Hospital Ramos Mejía, Alemán y Abete en un período de 3 años (junio 2014-junio 2017). Se recolectaron los siguientes datos: sexo, edad, patología de base, dosis indicada de MTX, causa de la toxicidad, manifestaciones cutáneas, presencia de mucositis, supresión de médula ósea, aumento de enzimas hepáticas, tratamiento instaurado y evolución. Como resultado, se incluyó a 8 pacientes con signos mucocutáneos de intoxicación por MTX, 4 varones y 4 mujeres (Tabla 1). Las edades oscilaron entre 50 y 83 años. Tres pacientes recibían MTX por psoriasis cutánea grave, 2 por artritis reumatoidea y uno por esclerosis sistémica. Los 2 pacientes restantes recibieron MTX por error. Respecto de las causas de la intoxicación, en 3 casos el motivo fue la sobredosisificación por interpretación errónea de la posología indicada; 2 pacientes sin indicación de MTX lo confundieron con analgésicos y lo ingirieron en altas dosis. Uno de estos y la paciente con esclerosis sistémica, presentaron además

Recibido: 23-VII-2017

Aceptado: 2-I-2018

Dirección postal: Bruno Ferrari, Pasaje Rauch 3974 9° D, 1177 Buenos Aires, Argentina

e-mail: brunoferraripiel@gmail.com

TABLA 1.— Serie de casos con manifestaciones mucocutáneas de intoxicación por metotrexato

Caso	Sexo	Edad	Enfermedad de base	Dosis indicada de MTX	Causa de toxicidad	Manifestaciones cutáneas	Mucositis	Compromiso medular	Aumento enzimas hepáticas	Tratamiento	Evolución
1	F	68	Psoriasis cutánea	10 mg/semana	Consumo de AINES	Ulceraciones de placas psoriásicas	Oral faríngea	Pancitopenia	No	Leucovorina	Favorable
2	M	71	Cáncer de próstata	Ninguna	Ingesta por error y Sobredosificación (10 mg/día/7 días) Insuficiencia renal	Ulceraciones sobre piel sana	Oral, genital	Leucopenia	No	Leucovorina	Favorable
3	M	50	Artritis reumatoidea	10 mg/semana	Sobredosificación (10 mg/día/30 días)	Ulceraciones sobre piel sana	Oral, genital	Trombocitopenia	Sí	Leucovorina	Favorable
4	M	73	Artritis reumatoidea	15 mg/semana	Sobredosificación (15 mg/día/8 días)	Ulceraciones sobre piel sana	Oral	Trombocitopenia	No	Leucovorina	Favorable
5	M	83	Psoriasis cutánea	15 mg/semana	Aumento de dosis (7.5 mg a 15 mg)	Ulceraciones de placas psoriásicas	No	No	No	Ácido fólico	Favorable
6	F	68	Artrosis	Ninguna	Ingesta por error y Sobredosificación (7.5 mg/día/20 días)	Ulceraciones sobre piel sana Ulceraciones de placas psoriásicas	Oral	Pancitopenia	No	Leucovorina	Favorable
7	F	62	Psoriasis cutánea	10 mg/semana	Sobredosificación (10 mg/día/30 días)	Ulceraciones sobre piel sana	Oral	Anemia	No	Acido fólico	Favorable
8	F	67	Esclerosis sistémica	10 mg/semana	Insuficiencia renal aguda	No	Oral	Pancitopenia	No	Leucovorina	Deceso

MTX: Metotrexato; AINES: Antiinflamatorios no esteroides

insuficiencia renal que determinó el aumento de niveles en sangre de la droga. En un caso, el origen de la intoxicación fue el consumo elevado de AINES, mientras que en el restante ocurrió luego de un aumento de la dosis de MTX.

Un total de 7 pacientes mostró lesiones en la piel derivadas del uso de la droga. Cuatro de ellos, sin enfermedad dermatológica preexistente, presentaron erosiones sobre piel sana (Fig. 1 A). Por otro lado, los 3 casos con psoriasis mostraron erosiones sobre placas de la dermatosis (Fig. 1 B). Uno de ellos evidenció además erosiones sobre piel sana.

La mucositis se presentó en 7 casos como erosiones superficiales predominantemente orales seguidas por la afectación genital y faríngea (Fig. 1 C). Siete tuvieron compromiso medular: 3 pancitopenia, 2 trombocitopenia, 1 leucopenia y el restante, anemia. Solo uno presentó elevación de las transaminasas.

Como tratamiento se les suspendió el MTX a todos. A seis se les indicó ácido fólico y a los dos restantes solo ácido fólico a altas dosis. Siete mostraron resolución completa del cuadro y el restante, debido a la demora en el diagnóstico, falleció.

Discusión

Los efectos adversos del MTX en la piel son variados⁹. Incluyen reacciones leves como prurito, urticaria y alopecia, y graves, como erosiones, fototoxicidad y necrólisis



Fig. 1.— A) Erosiones sobre piel sana en paciente con artritis reumatoidea (caso 3) B) Erosiones sobre placas psoriásicas en dorso de mano derecha (caso 1) C) Erosiones orales (caso 8)

La Figura puede apreciarse en color en www.medicinabuenaosaires.com

epidérmica tóxica⁹. La aparición de erosiones y úlceras cutáneas como manifestación de citotoxicidad por MTX es infrecuente^{2,7}. Previamente se presentan dolor y eritema. La mayoría de las veces existen afecciones cutáneas previas a la ulceración, sobre todo psoriasis³. Respecto de esta última, se describieron 2 patrones clínicos de afección: el tipo I presenta erosiones o úlceras dolorosas sobre placas de psoriasis que aparecen a los pocos días de iniciar MTX; el tipo II evidencia lesiones sobre piel sana, o sobre piel afectada por otra enfermedad, que aparecen luego de un período variable de tratamiento¹⁰. Las ulceraciones por MTX en ausencia de dermatitis subyacente son raras^{9,11}, sin embargo, pudimos evidenciarlas en 4 de nuestros casos. El recambio celular elevado propio de la psoriasis y/o micosis fungoide aumentaría el tropismo cutáneo del MTX, lo que explica la localización de las erosiones sobre piel previamente dañada^{2-4, 6, 9,12}. El dolor de las lesiones es desproporcionado y su distribución acral^{2,7}. Esto se debe a que el índice mitótico es proporcional al grosor de la epidermis⁶.

El diagnóstico diferencial se establece con una exacerbación de la dermatosis lo que puede inducir erróneamente al aumento de dosis del MTX^{2, 6, 7}.

Las erosiones en placas psoriásicas representarían un signo cutáneo temprano de toxicidad^{3,7} y pancitopenia^{6,9}.

Siete de nuestros pacientes evidenciaron, además, compromiso mucoso mediante erosiones superficiales en focos múltiples, de bordes irregulares, algunas con halo periférico eritematoso. Hallamos un claro predominio oral.

La biopsia raramente es requerida⁷. La histología muestra signos de efecto tóxico directo sobre la epidermis, como queratinocitos edematizados, con citoplasma y núcleos pálidos, células vacuoladas o disqueratóticas e incluso necrosis epidérmica^{3, 9, 13}. En tres de nuestros pacientes se tomaron biopsias que fueron compatibles con el diagnóstico.

Los casos asociados a muerte han sido aquellos que presentan mielosupresión grave, tal como ocurrió en nuestro caso 8, y también procesos infecciosos concomitantes¹.

Las complicaciones graves suelen ocurrir en el contexto de dosis antineoplásicas². Las dosis bajas de MTX, como las utilizadas en psoriasis o AR, raramente producen toxicidad^{4, 6, 7}. Sin embargo, existen factores facilitadores de citotoxicidad: sobredosificación por error en la posología indicada (diaria en vez de semanal)², la presencia de infección, la deficiencia de ácido fólico, la hipoalbuminemia⁴, la hipofunción renal³, la ingesta de alcohol, la edad avanzada^{6, 8}, el inicio reciente de MTX, el aumento de su dosis y/o su reintroducción luego de su interrupción⁹. La sobredosificación fue la causa más frecuente en nuestros pacientes. El caso 5 presentó la intoxicación luego de un aumento de dosis del MTX (de 7.5 a 15.0 mg semanales).

Por otro lado, algunas drogas pueden incrementar el riesgo de toxicidad del MTX, ya sea disminuyendo su eliminación renal (aminoglucósidos, ciclosporina, AINES, sulfonamidas, probenecid, salicilatos, penicilina, colchicina, cisplatino⁴ e inhibidores de la bomba de protones^{6,7}), o bien por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas (salicilatos⁷, probenecid, sulfonamidas, barbitúricos, fenitoína, retinoides, sulfonilureas, tetraciclinas⁴ y diuréticos⁹).

La ingestión de trimetoprima/sulfametoxazol impide la transformación del ácido paraaminobenzoico en ácido fólico, e inhibe directamente la DHFR², por lo que tiene una toxicidad sinérgica con el MTX^{3, 12}. Su uso junto al MTX está contraindicado^{3, 6}. Nuestro caso 1 recibía 10 mg/semana de MTX por psoriasis cutánea, durante un mes se autoadministró AINES en altas dosis en forma diaria, lo que desencadenó la toxidermia. Por su parte, el caso 8 presentó al inicio insuficiencia renal aguda, posterior a un episodio de gastroenteritis, lo que determinó un aumento de los niveles séricos de la droga y la consecuente toxicidad medular. Desafortunadamente, el diagnóstico se efectuó en forma tardía y el antídoto no fue eficaz.

Ante la sospecha de intoxicación por MTX deben solicitarse hemograma completo, estudio de la función renal, ionograma, hepatograma y radiografía de tórax¹. Puede hallarse leucopenia, trombocitopenia, anemia, hiperazoemia, elevación de transaminasas, fibrosis pulmonar y procesos infecciosos agregados¹.

Si bien la mayoría de nuestros pacientes tuvo afectación medular por el MTX, solo uno elevó las enzimas hepáticas.

Se han comunicado casos, sin compromiso sistémico, que experimentaron rápida curación de las ulceraciones luego de suspender el MTX⁹. Tal fue la evolución de nuestro caso 5.

El tratamiento de elección de la intoxicación por MTX es el ácido fólico o la leucovorina^{1, 14}, un metabolito análogo estructural del ácido fólico. Su dosis varía de 10 a 25 mg/m² intravenoso cada 6 horas^{1, 14}. Su eficacia se limita a la toxicidad gastrointestinal y medular¹. Contrariamente a lo que se creía, los niveles séricos del MTX no son buenos indicadores de su toxicidad intracelular, ya que normalmente es retenido en las células en forma de poliglutamato^{9, 11}. Por lo tanto, las medidas de rescate deben ser iniciadas independientemente de los niveles de la droga en sangre⁹. El ácido fólico debe ser administrado hasta que las lesiones mucosas hayan curado y el conteo hemático sea normal⁶. Como efectos adversos pueden presentarse reacciones alérgicas¹. En nuestro caso 1, y por motivos de disponibilidad, el ácido fólico fue administrado oralmente a 10 mg/m² con excelente resultado.

El carbón activado limita la absorción del MTX¹. Por otro lado, una adecuada hidratación previene la falla renal secundaria a la precipitación de MTX^{1, 14}, así como

la alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio^{1, 9, 14}, ya que dicha precipitación es favorecida cuando el pH es menor a 5.7¹. La carboxipeptidasa G2 provoca la hidrólisis del MTX en metabolitos no lesivos y puede asociarse al ácido fólico¹. Por último, el factor estimulante de colonias granulocíticas debe ser considerado en pacientes con pancitopenia, neutropenia e infección¹.

En conclusión, el médico debe asegurarse de que no exista contraindicación para el MTX, debe conocer toda otra medicación recibida por el paciente y corroborarlo en cada consulta, confirmar el pleno entendimiento por parte del enfermo de la pauta de MTX indicada y desaconsejarle la autoadministración de drogas. Destacamos la importancia de reconocer los signos clínicos de toxicidad por metotrexato, la obligatoriedad de descartar compromiso hematológico ante la presencia de erosiones cutáneas y/o mucosas, y la necesidad de iniciar la terapéutica lo antes posible para evitar desenlaces fatales.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Pérez Hernández JC, Padilla Ochoa J. Intoxicación por metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. A propósito de un caso. *Arch Med Urgen Méx* 2012; 4: 125-30.
2. Maroñas-Jiménez L, Castellanos-González M, Sanz Bueno J, Vanaclocha Sebastián F. Erosiones y úlceras acrales: manifestación precoz de toxicidad aguda grave por metotrexato. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 322-3.
3. Fridlington JL, Tripple JW, Reichenberg JS, Hall CS, Diven DG. Acute methotrexate toxicity seen as plaque psoriasis ulceration and necrosis: A diagnostic clue. *Dermatol Online J* 2011; 17:2.
4. Jariwala P, Kumar V, Kothari K, Thakkar S, Dayabhai Umrigar DD. Acute methotrexate toxicity: a fatal condition in two cases of psoriasis. *Case Rep Dermatol Med* 2014; 2014: 946716.
5. Souza CFD, Suarez OMZ, Silva TFM, Gorenstein ACLA, Quintella LP, Avelleira JCR. Ulcerations due to methotrexate toxicity in a psoriasis patient. *An Bras Dermatol* 2016; 91:375-7.
6. Shiver MB, Hall LA, Conner KB, Brown GE, Cheung WL, Wirges ML. Cutaneous erosions: a herald for impending pancytopenia in methotrexate toxicity. *Dermatol Online J* 2014; 20 pii: 13030/qt46k975h8.
7. Weidmann A, Foulkes AC, Kirkham N, Reynolds NJ. Methotrexate toxicity during treatment of chronic plaque psoriasis: a case report and review of the literature. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014; 4:145-56.
8. Singh GK, Chatterjee M, Banerjee S, Kumar S. An unusual case of acute methotrexate toxicity manifesting as ulcers on psoriatic plaques in an elderly male. *Med J Armed Forces India* 2015; 71: S22-5.
9. Knoll K, Anzengruber F, Cozzio A, French LE, Murer C, Navarini AA. Mucocutaneous ulcerations and pancytopenia due to methotrexate overdose. *Case Rep Dermatol* 2016; 8:287-93.
10. Lawrence CM, Dahl MG. Two patterns of skin ulceration induced by methotrexate in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:1059-65.
11. Lewis, HA, Nemer KM, Chibnall RJ, Musiek AC. Methotrexate-induced cutaneous ulceration in 3 nonpsoriatic patients: Report of a rare side effect. *JAAD Case Reports* 2017; 3: 236-9.
12. Mna AB, Souissi A, Halouani S, et al. Methotrexate-induced necrolysis in tumoral-stage mycosis fungoides: a challenging diagnosis. *Dermatol Online J* 2016; 22(1). pii: 13030/qt7rm8h9n3.
13. Delyon J, Ortonne N, Benayoun E, et al. Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 484-90.
14. Fernández Megía MJ, Alós Almiñana M, Terol Castera MJ. Manejo de la intoxicación por metotrexato: a propósito de un caso. *Farm Hosp Madrid* 2004; 28: 371-4.

Los teólogos afirman que, si la divinidad se distrajera del universo durante una fracción de segundo, toda esta máquina de constelaciones y de átomos, desde mi mano hasta la más lejana estrella del firmamento, se esfumaría como un sueño. La conservación es una perpetua creación; continuamente estamos labrando el arca que ha de salvarnos del diluvio. Fritz Mauthner ha observado que todos los hombres descubren que les ha tocado vivir en una época de transición. La nuestra no lo es menos que las demás, futuras o pretéritas. La educación no es un instrumento infalible (ninguno lo es), pero es el más precioso de todos. Tal vez sea el único.

Jorge Luis Borges (1899-1986)

En: El Círculo Secreto. Prólogos y Notas. Buenos Aires: Emecé Editores, 2003, p 124