

CASOS CLÍNICOS

Intoxicación por metotrexato en una paciente con psoriasis

Methotrexate toxicity in a patient with psoriasis

María Josefina Miqueri¹, Florencia Alonso¹, Cristina Corbella², Elena Chaparro³ y Rosana Veira³

RESUMEN

El metotrexato (MTX) es un antagonista del ácido fólico (AF) que se utiliza ampliamente. Fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento sistémico de la psoriasis en placas con artropatía y se usa en dosis de 7,5 a 25 mg semanales.

Algunos pacientes experimentan efectos adversos que pueden ser desde leves hasta mortales. Este hecho depende de múltiples causas que deben tenerse en cuenta al indicarlo.

Presentamos el caso de una mujer con psoriasis que se automedicó

con altas dosis de MTX y desarrolló lesiones mucocutáneas como signo de toxicidad, entre las que se observaron erosiones en las placas de psoriasis, una situación infrecuente que no debe confundirse con una exacerbación de la patología de base.

Palabras clave: toxicidad, metotrexato, psoriasis en placas.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (3):136-138

ABSTRACT

Methotrexate is a folic acid antagonist widely used. It was the first drug approved for the systemic treatment of plaque psoriasis with arthropathy and it is used in weekly doses of 7.5 to 25 mg. Some patients experience adverse effects that can range from mild to fatal. This variability depends on multiple factors that must be considered when prescribing it.

We present a woman with psoriasis who self-medicated with high

doses of methotrexate and developed mucocutaneous lesions as a sign of toxicity. These lesions included erosions of her psoriatic plaques, an uncommon manifestation that not be confused with an exacerbation of the underlying disease.

Key words: toxicity, methotrexate, plaque psoriasis.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (3):136-138

¹ Médica Concurrente

² Médica de Planta de Anatomía Patológica

³ Médicas de Planta

Servicio de Dermatología, Hospital J. M. Ramos Mejía, CABA, Argentina

Contacto del autor: María Josefina Miqueri

E. mail: josefinamiqueri@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/6/2016

Fecha de trabajo aceptado: 30/3/2017

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 62 años, con psoriasis vulgar con compromiso articular, de 5 años de evolución, fue tratada con metotrexato (MTX) durante 3 años. Después de un período de suspensión de 2 años, retomó la terapia sin indicación médica y aumentó la dosis progresivamente hasta llegar a 10 mg diarios. Al momento de la consulta médica presentaba regular estado

general, placas erosivas sangrantes en paladar duro, encías y labios que le imposibilitaban la ingesta, y placas eritematovioláceas, dolorosas, que asentaban sobre lesiones previas de psoriasis en región glútea, miembros inferiores e ingle. Además, refería diarrea de un mes de evolución y registros de hasta 38°C en la última semana (Fotos 1 a 4).



FOTO 1: Placas eritematovioláceas de límites redondeados (regulares), con escamas centrales, en el tobillo y el dorso del pie izquierdo.



FOTO 2: Paciente que al ingresar presentaba múltiples placas dolorosas, redondeadas, eritematovioláceas, con un centro escamoso, en los glúteos.



FOTO 3: Día 13 de internación. Se observa la evolución de las lesiones en los glúteos.



FOTO 4: En la imagen se observan erosiones y costras hemorrágicas dolorosas en los labios superior e inferior.

Se decidió internar a la paciente para confirmar la sospecha diagnóstica y realizar el tratamiento adecuado.

Las determinaciones analíticas destacaron: Hto 25,6%; Hb 8,95 g/dl; leucocitos 14600; neutrófilos 66,1%; VSG 120 mm; proteínas totales 5 g/dl; albúmina 2,5 g/dl; ferritina 530 ng/ml; ferremia 72 µg/dl. Los estudios complementarios: hemocultivos, urocultivo, pruebas serológicas y de sensibilidad a la tuberculina, ECG, placa de tórax, ecografía abdominal, videoendoscopia digestiva alta y baja, fueron negativos. Se realizó biopsia de una de las lesiones del glúteo izquierdo, que informó: dermatitis vacuolar y citotóxica con sectores de separación intraepidérmica y dermoepidérmica.

Teniendo en cuenta la clínica y los antecedentes, se arribó al diagnóstico de intoxicación por MTX. Se suspendió el fármaco y se inició tratamiento con ácido fólico (AF) y suplementos dietarios en acuerdo con el Servicio de Hematología del hospital, ya que en ese momento no se contaba con leucovorina. Además, se transfundieron 3 unidades de glóbulos rojos por el descenso progresivo del hematocrito, aun después de haber retirado el MTX.

La paciente evolucionó con recuperación funcional completa y marcada remisión de las lesiones en la

piel y las mucosas, y fue dada de alta después de 35 días desde la internación.

COMENTARIOS

El MTX es un fármaco ampliamente utilizado en las patologías oncológicas, autoinmunitarias e inflamatorias; es uno de los pilares del tratamiento de la psoriasis en placas moderada y severa, y también de la artritis psoriásica. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, interfiriendo así en la formación del AF, lo cual impide la síntesis de ADN. Su amplia utilidad en medicina se fundamenta en su triple acción: antimitótica, antiinflamatoria e inmunosupresora¹. En los pacientes con psoriasis, la dosis semanal recomendada es de 7,5 a 25 mg, administrada por vía oral o parenteral en una dosis². Se sugiere comenzar con una cantidad baja de entre 5 y 10 mg la primera semana, para luego incrementar el rango a la dosis terapéutica definitiva en las 4 semanas sucesivas³.

La toxicidad del MTX depende de la dosis, el tiempo de exposición al fármaco y, con menor frecuencia, puede ser idiosincrásica, como en el caso de la neumonitis, o por un efecto retardado al discontinuar la terapia². Del total de

pacientes tratados con MTX, un 30% presentarán efectos adversos que obligarán a suspender el tratamiento⁴. Por lo tanto, frente a la necesidad de indicar esta medicación, deben tenerse en cuenta los posibles factores predisponentes, las comorbilidades y las contraindicaciones, y realizar un control periódico del paciente.

La administración de AF durante la terapia con MTX disminuye principalmente los efectos adversos hematológicos. Sin embargo, no se ha demostrado una reducción significativa de los mucocutáneos y los gastrointestinales, excepto la incidencia de náuseas y trastornos hepáticos^{2,5}. La dosis semanal recomendada de AF es de 5 mg debido a que no hay evidencia de que interfiera en el mecanismo de acción del MTX⁴.

Entre los efectos adversos más frecuentes se enumeran los gastrointestinales y los hematológicos, que pueden manifestarse con diferente intensidad. La toxicidad mucocutánea es infrecuente, impredecible y de amplia variedad clínica; la mucositis es la complicación más habitual, sobre todo en los pacientes que no reciben AF¹.

Las erosiones en la mucosa bucal y sobre las placas cutáneas de psoriasis, como se observó en la paciente del caso presentado, deben interpretarse como un signo precoz de toxicidad².

Un estudio apoya la teoría de que el desarrollo de úlceras bucales sería secundario a la fragilidad epidérmica causada por la distrofia de los queratinocitos, probablemente inducida por el efecto citostático del MTX. En los pacientes tratados con dosis altas, aquellas muestran una incidencia del 17%⁶. Por otro lado, la ulceración de las placas cutáneas de la psoriasis es inusual y se observó en un 5% de los casos⁶⁻⁹. La importancia de interpretar de forma correcta esa manifestación clínica permitirá instaurar un tratamiento temprano, lo cual disminuiría el riesgo de complicaciones graves y mejoraría rápidamente la evolución del paciente⁸.

Ante la presencia de placas activas de psoriasis, los queratinocitos hiperproliferan y se diferencian a mayor velo-

cidad que en condiciones normales. Este hecho explica la rápida respuesta a la acción del MTX, ya que estas células se encuentran en la fase S del ciclo. Así, el agravamiento de las lesiones cutáneas no debe confundirse con un rebrote de la enfermedad que induzca un aumento de la dosis. La bibliografía confirma que, al igual que en el caso de la paciente, la causa más frecuente de intoxicación por MTX es la sobredosis, casi siempre producto de una mala interpretación de las indicaciones médicas o de la automedicación. A esto se agregan factores predisponentes, como el consumo de fármacos que compiten por la unión a las proteínas del plasma, la edad superior a 55 años, la psoriasis pustulosa, la insuficiencia renal, las infecciones y la falta de suplementación con AF^{2,8}. Otra similitud entre la literatura médica y nuestro caso clínico se advierte por la aparición de toxicidad tras la suspensión temporal o el aumento de la dosis de MTX⁸⁻⁹.

La conducta terapéutica debe adecuarse a cada caso en particular. En general, los síntomas leves, que aparecen a los pocos días de haber iniciado el tratamiento, no ameritan suspender la droga y pueden resolverse con un ajuste de la dosis o con la incorporación de AF. La mielotoxicidad, la hepatotoxicidad y la neumonitis son complicaciones graves que requieren retirar el fármaco y controlar estrictamente al paciente.¹⁰ En nuestro caso, la marcada anemia, las lesiones mucocutáneas y la falta de criterios que justificaran el inicio de MTX respaldaron la decisión terapéutica.

El MTX es uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento sistémico de la psoriasis extendida y su sobredosificación es la causa más frecuente de toxicidad. Nos motiva presentar este caso clínico la importancia de reconocer precozmente los signos y síntomas cutáneos que permitan sospecharla para tomar las medidas necesarias que eviten las situaciones de gravedad e, incluso, la muerte. Además, destacamos la importancia de prevenir las complicaciones contemplando los factores predisponentes y suplementando con AF.

BIBLIOGRAFÍA

- García de Villalta J, Ruíz-Genao D, Álvarez-Ruiz S, Aragüés M, et al. Toxicodermia por MTX con marcada dismaduración epidérmica. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:567-570.
- Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:573-588.
- Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 (Suppl 2):12-18.
- Mazzuocolo L, Stengel F. La verdad, toda la verdad y nada más que la verdad. Reflexiones sobre algunas controversias dermatológicas. *Arch Argent Dermatol* 2010;60:79-81.
- Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622-628.
- Delyon J, Ortonne N, Benayoun E, Moroch J, et al. Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:484-490.
- Bilaç C, Türel Ermertcan A, Oztürkcan S, Sahin MT, et al. Psoriatic plaque erosion: a rare side effect of methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:335-336.
- Pearce HP, Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: an early sign of methotrexate toxicity. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(5 Pt 2):835-838.
- Lawrence CM, Dahl MG. Two patterns of skin ulceration induced by methotrexate in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1059-1065.
- Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, et al. MTX: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:600-613.