

Toxicidad aguda por metotrexate en psoriasis

Alfredo Arévalo-López*

Recepción 27 de agosto de 1998; aceptación 30 de septiembre de 1998

Resumen

Se informa el caso de un paciente del sexo masculino de 71 años de edad con psoriasis en placas, que presentó toxicidad aguda multiorgánica por metotrexate después de la administración por VO de cuatro dosis diarias de 10 mg cada una, violando un esquema de administración semanal. Un día después de la última dosis autoadministrada, aparecen erosiones en todas las lesiones de psoriasis y en la mucosa bucal. En el estudio integral se identifica la presencia de mielotoxicidad y afección de la mucosa intestinal.

A pesar de que la intoxicación por metotrexate en este paciente fue provocada directamente por una violación al tratamiento, por otra parte ilustra la importancia de una evaluación previa al tratamiento, así como la vigilancia que debe efectuarse.

Palabras clave: psoriasis, metotrexate, intoxicación aguda

Summary

A 71-year-old man with psoriasis developed acute methotrexate toxicity after taking 10 mg daily on his own. A few days after, he showed painful erosions of psoriatic plaques and stomatitis. In addition to those mucocutaneous lesions, the clinical background includes bone marrow and intestinal involvement.

The present clinical case underlies the relevance in selecting psoriasis patients regarding methotrexate treatment, following the particular guidelines.

Key words: psoriasis, methotrexate, acute toxicity

Introducción

La psoriasis es una de las dermatosis más comunes y su historia natural se caracteriza por su evolución crónica y estacionaria, lo que hace necesaria la utilización de diversas formas de tratamiento.¹ Aunque la mayoría de los pacientes pueden ser manejados con algún tipo de tratamiento tópico, existen formas graves de la enfermedad como la psoriasis en placas severa o la eritrodermia, que ameritan el empleo de medicamentos citotóxicos o

inmunosupresores como el metotrexate o la ciclosporina.² El perfil de toxicidad de estos fármacos representa un aspecto importante que se ha tratado de prevenir a través de la observación de lineamientos que favorecen la relación riesgo-beneficio.³

El metotrexate es uno de los más utilizados en virtud de su eficacia y de la relativa comodidad en su administración. La monitorización del tratamiento se ha orientado particularmente en lo que concierne a la hepatotoxicidad.⁴ Por otra parte, la dosis

* Médico de base. Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades, CMN siglo XXI, IMSS
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, México, D.F. 06700

semanal que se utiliza habitualmente (7.5 - 25 mg), reduce considerablemente el riesgo de toxicidad aguda, no obstante, existen factores idiosincrásicos (susceptibilidad individual), e intercurrentes (interacción medicamentosa y enfermedades asociadas), que pueden favorecer la aparición de ese problema.⁵

En este reporte describimos el caso de un paciente con psoriasis en placas que presentó toxicidad aguda por metotrexate y revisamos las características clínicas de su expresión a nivel cutáneo, así como las condiciones que incrementan el riesgo para desarrollar esta complicación.

Caso clínico

Paciente del sexo masculino de 71 años de edad con psoriasis en placas desde 1980 y que había sido manejado con diversas formas de tratamiento tópico con resultados variables. En 1987 ameritó el uso de metotrexate debido a una forma generalizada de la dermatosis, recibió una dosis promedio de 7.5 mg por semana por VO, durante un lapso de 3 años, sin presentar ningún efecto adverso. Después de la mejoría obtenida, el paciente continuó su tratamiento con medicamentos tópicos con control satisfactorio del padecimiento. El paciente también es portador de diabetes mellitus de larga evolución manejada con hipoglucemiantes orales y de enfermedad articular degenerativa por lo cuál toma anti-inflamatorios no esteroideos, como el naproxen, en forma intermitente.

En 1997 debido a una exacerbación de la dermatosis se indica nuevamente tratamiento con metotrexate, con una dosis de 15 mg por semana por VO; sin embargo, debido a una violación del esquema terapéutico, el paciente toma 10 mg diarios en cuatro días consecutivos. Un día después, aparece síndrome diarreico sin características especiales que se acompaña de ataque al estado general, náusea y vómito; posteriormente presenta erosiones dolorosas en todas las lesiones de psoriasis, y en la mucosa bucal que impedían la alimentación. En estas condiciones clínicas, el paciente es hospitalizado con la sospecha de intoxicación aguda por metotrexate.

A la exploración física, el paciente presenta taquicardia, deshidratación y severa limitación de su

movilidad como posición antiálgica. Las lesiones de psoriasis que en ese momento se encontraban diseminadas en el tronco y las extremidades presentaron ampollas flácidas de contenido seroso y erosiones en su superficie (Figura 1). Las principales anormalidades de laboratorio (Cuadro I), revelaban la presencia de mielotoxicidad expresada en anemia normocítica normocrómica y leucopenia severa; así como insuficiencia renal. Existían además anormalidades metabólicas; hiperglucemia e hiponatremia.

Recibió tratamiento de rescate con ácido folínico a dosis de 6 mg IV cada 6 h, así como transfusión de concentrados eritrocitarios y plaquetarios junto con la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos. El manejo integral incluyó



Figura 1. Lesiones cutáneas de psoriasis con erosión en su superficie.

medidas de aislamiento, nutrición parenteral, antibióticos y antimicóticos sistémicos. La evolución fue satisfactoria con mejoría de sus condiciones generales, recuperación de las funciones medular y renal y normalización de su estado metabólico. La piel mostró reepitelización de las erosiones y junto con ésta, desaparición de las lesiones de psoriasis. El único incidente durante su estancia intrahospitalaria fue una neumonía basal que respondió adecuadamente con el tratamiento antimicrobiano pertinente.

Cuadro I. Anormalidades de laboratorio*

Citología Hemática

Hemoglobina	9.8 g/dL
Leucocitos	0.5(10 ³)/μL
Plaquetas	9.0(10 ⁶)/μL

Química Sanguínea

Urea	69 mg/dl
Creatinina	2.1 mg/dl
Depuración de Creatinina	45.3 ml/min.
Glucosa	367 mg/dl
Albumina	1.4 g/dl

* Estos valores representan la anomalía más severa observada

Después de 30 días de hospitalización, el paciente fue dado de alta con una recuperación funcional completa y remisión completa de la psoriasis que se mantuvo inactiva durante cuatro meses.

Discusión

El metotrexate es un análogo del ácido fólico que en virtud de su gran afinidad por la dehidrofolato reductasa se une a esta enzima y de esta forma provoca inhibición de la síntesis de ADN, con ello se produce un efecto inhibitor selectivo en la fase S del ciclo sobre aquellas células de proliferación rápida como pueden ser los queratinocitos de la capa basal de la epidermis en la psoriasis, o bien sobre las células progenitoras de la médula ósea.⁶ Para que se produzca este efecto, el metotrexate se metaboliza en la célula a través de compuestos de poliglutamatos que forman una cadena que se alarga en relación directa con la concentración del metotrexate y con la duración del tratamiento. Estos poliglutamatos tienen una eliminación celular lenta, de manera que un incremento en la dosis o en la concentración sérica del medicamento favorece el desarrollo de toxicidad.⁷

Cuadro II. Metotrexate e Interacción Medicamentosa

Medicamento	Efecto
Antit inflamatorios no esteroideos Salicilatos Aminoglucósidos Ciclosporina	Disminución de la eliminación renal
Trimetoprim-sulfametoxazol Etanol	Toxicidad por sinergismo
Salicilatos Difenilhidantoinato Sulfonilureas Tetraciclina	Desplazamiento de la proteína transportadora
Dipiridamol	Acumulación intracelular
Retinoides Etanol	Hepatotoxicidad

Roenigk HH et al: J Am Acad Dermatol 1998;38:478-485.

La toxicidad aguda por metotrexate se caracteriza por manifestaciones generales como anorexia, fatiga, cefalea y síntomas gastrointestinales. Es evidente que la manifestación más prominente corresponde a mielotoxicidad que de manera especial afecta la producción de leucocitos.⁸ La expresión clínica a nivel tegumentario consiste en estomatitis, mientras que en los pacientes con psoriasis se observa además erosión de las lesiones cutáneas preexistentes. Existe otro tipo de reacciones cutáneas adversas que no están relacionadas con niveles séricos tóxicos del medicamento (idiosincrasia) e incluyen: urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.⁹

El patrón clínico con erosión de las placas de psoriasis tal como se presentó en nuestro paciente, es un fenómeno característico en los casos de toxicidad aguda por metotrexate; incluso en la mayoría de los casos reportados estas erosiones aparecieron como la manifestación inicial y esto le puede conferir un valor diagnóstico. El estudio histopatológico de esas lesiones cutáneas erosionadas muestra una imagen microscópica similar a la que se observa después de la administración intradérmica del medicamento y esto hace suponer que la reacción se produce por un efecto tóxico directo.¹⁰

A partir de los casos reportados de toxicidad aguda provocada por metotrexate en pacientes con psoriasis, se ha observado que esta complicación aparece en aquellos pacientes que inician o reinician tratamiento con este medicamento o incluso en quienes se ha incrementado la dosis. Esta complicación se presenta en un lapso de 1-4 semanas y en la mayoría de los casos ha existido la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, que como es sabido interfieren con la eliminación renal del metotrexate. La toxicidad aguda provocada por este inmunosupresor en pacientes con psoriasis es un problema raro y su presentación, habitualmente no guarda relación con la dosis ni con la duración del tratamiento.¹¹ En contraste, en el caso clínico que reportamos aquí la dosis utilizada representó el factor determinante.

Finalmente, en la producción de toxicidad aguda por metotrexate, la interacción medicamentosa y la coexistencia de enfermedades intercurrentes que pueden afectar el metabolismo y la eliminación del

medicamento representan los factores de riesgo más importantes. A manera de ejemplo, el cuadro II muestra una lista abreviada de los medicamentos cuya interacción con el metotrexate puede favorecer la aparición de toxicidad aguda. De las condiciones patológicas preexistentes, podemos mencionar entre otras a la insuficiencia renal y a la deficiencia de ácido fólico, como factores que aumentan el riesgo para desarrollar toxicidad por metotrexate. Las indicaciones y la monitorización de un paciente con psoriasis que recibe tratamiento con metotrexate, han sido delineadas en forma detallada en una revisión reciente.¹²

Agradecimiento a la doctora Irene García Peña por su colaboración en la recolección de datos.

Referencias

1. **Weinstein GD, White G.** Rotational approach to therapy for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:454-459.
2. **Peckham PE, Weinstein GD, McCullough JL.** The treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123:1303-1307.
3. **Wolverton, SE.** Monitoring for adverse effects from systemic drugs used in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:661-79.
4. **Wallace CA, Sherry, DD.** A practical approach to avoidance of methotrexate toxicity. *J Rheumatol* 1995;22:1009-12.
5. **Furst DE.** Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:20-5.
6. **Olsen EA.** The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:306-18.
7. **Cronstein BN.** Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996;39:1951-60.
8. **Morton AR, Anderson H, Howell A.** Myelotoxicity of methotrexate, mitozantrone, and mitomycin C. *Lancet*. 1987 Jun 27;1(8548):1494.
9. **Pearce HP, Braunstein B.** Erosion of psoriatic plaques: An early sign of methotrexate toxicity. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:835-8.
10. **Lawrence CM, Dahl MG.** Two patterns of skin ulceration induced by methotrexate in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1059-64.
11. **Primka EJ, Camisa Ch.** Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:815-8.
12. **Roenigk H, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein G, Lebwohl M.** Methotrexate in psoriasis: Consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-485.