

# Incremento del riesgo de toxicidad aguda severa mucocutánea y hematológica por uso concomitante de metotrexate y AINE

## Increased Risk of Severe Mucocutaneous and Hematologic Toxicity Due to the Concomitant Use of Methotrexate and NSAID

Laura Medina Andrade,<sup>1</sup> Lucero Barreda Zaleta,<sup>2</sup> Lorena Estrada Aguilar,<sup>3</sup> Guillermo Ramos Rodríguez<sup>4</sup> y Jorge Trejo Gómora<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de segundo año de Dermatología.

<sup>2</sup> Médico residente de primer año de Dermatología.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Dermatología.

<sup>4</sup> Médico adscrito al Servicio de Anatomía Patológica.

<sup>5</sup> Médico adscrito al Servicio de Hematología.

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, issste, Ciudad de México.

### RESUMEN

El metotrexate es la terapia de primera línea como fármaco modificador de la enfermedad en un amplio rango de patologías inflamatorias. En raras ocasiones su ingesta en dosis bajas se asocia con toxicidad aguda severa, la cual se manifiesta sobre todo como mucositis, neumonitis, hepatotoxicidad y mielosupresión. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como parte del manejo de la artritis reumatoide, al suministrarse concomitantemente con metotrexate han mostrado que incrementan el riesgo de toxicidad de este último a través de distintos mecanismos. Presentamos el caso de una paciente de 65 años con antecedente de artritis reumatoide con toxicidad mucocutánea y hematológica inducida por la ingesta de metotrexate, comenzó al asociarlo con ibuprofeno.

**PALABRAS CLAVE:** metotrexate, toxicidad, aine, mucositis, mielosupresión.

### Introducción

El metotrexate es un antimetabolito análogo del ácido fólico, el cual inhibe de forma competitiva e irreversible a la dihidrofolato reductasa,<sup>1</sup> se metaboliza en el hígado<sup>2</sup> y su principal vía de eliminación es renal.<sup>3</sup> En dosis bajas es la terapia de primera línea como fármaco modificador de la enfermedad en un amplio rango de patologías inflamatorias, incluyendo artritis reumatoide y psoriasis,<sup>4,5</sup> incluso después del advenimiento de la terapia biológica, debido a su seguridad y bajo costo.<sup>6-7</sup>

Aunque el suministro en dosis bajas de este fármaco generalmente es bien tolerado, en raras ocasiones puede estar asociado a toxicidad severa,<sup>8</sup> la cual se ha des-

### ABSTRACT

Methotrexate is the first-line therapy as a disease-modifying antirheumatic drugs in a wide spectrum of inflammatory pathologies. In rare cases, its intake at low doses may be associated with acute severe toxicity, manifested as mucositis, pneumonitis, hepatotoxicity and myelosuppression mainly. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nsaid), as part of the management of rheumatoid arthritis, when given concomitantly with methotrexate have been shown to increase the risk of toxicity of the latter through different mechanisms. We present the case of a 65-year-old female with a history of rheumatoid arthritis with mucocutaneous and hematological toxicity induced by intake of methotrexate, and debuts when ibuprofen is associated.

**KEYWORDS:** methotrexate, toxicity, nsails, mucositis, myelosuppression.

crito en reportes y series de casos relativamente pequeñas,<sup>9</sup> y puede presentarse como mucositis, neumonitis, hepatotoxicidad, mielosupresión y puede involucrar al sistema nervioso central.<sup>8-11</sup> Mientras la falla renal predispone a la toxicidad en caso de uso de bajas dosis de metotrexate, rara vez es consecuencia de ésta,<sup>12</sup> en contraste con el uso de altas dosis que se asocian a toxicidad tubular renal.<sup>13</sup>

El manejo farmacológico de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica comúnmente incluye antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el control del dolor,<sup>1,14</sup> los cuales han mostrado que inhiben la eliminación del metotrexate, y de este modo se incrementan las concen-

### CORRESPONDENCIA

Lorena Estrada Aguilar ■ lorenaestradaaguilar@prodigy.net.mx ■ Teléfono: 0155 5322 2300  
Av. Universidad 1321, Col. Axotla, C.P. 01030, Ciudad de México

tracciones sistémicas del segundo, lo que puede, en consecuencia, exacerbar su toxicidad.<sup>15</sup>

Exponemos el caso de una paciente con toxicidad severa, manifestada por lesiones mucocutáneas y mielosupresión, con antecedente de ingesta prolongada de bajas dosis de metotrexate que comenzó al asociarlo con un AINE.

### Presentación del caso

Exponemos el caso de una paciente de 64 años de edad que se presentó al Servicio de Urgencias con una dermatosis diseminada, bilateral y con tendencia a la simetría que afectó la semimucosa labial, la mucosa oral a nivel del dorso y la cara ventral de la lengua, carrillos y paladar duro; los genitales a nivel de los labios menores y mayores, así como las ingles y muslos; la cual se caracterizó por escasas dianas atípicas y múltiples placas eritematoedematosas sobre las que se asientan erosiones, algunas de las cuales se encontraban cubiertas por costras sanguíneas (figura 1a y b), con tratamiento previo a base de dexametasona, aciclovir y tramadol vía oral, sin mostrar mejoría. Comenzó con las mismas en la cavidad oral siete días previos a su ingreso, dolorosas y asociadas a malestar general.

Como dato relevante, la paciente mencionó haber ingerido tres dosis de ibuprofeno 24 horas antes del inicio del padecimiento, como adyuvante en el tratamiento de dolor articular debido a artritis reumatoide.

Como antecedentes de importancia la paciente refirió diabetes mellitus tipo 2, sin tratamiento farmacológico; hipertensión arterial sistémica en tratamiento con losartán, hidroclorotiazida y metoprolol; y artritis reumatoide de 15 años de diagnóstico con tratamiento desde entonces a base de metotrexate, desde hace 10 años con dosis constante de 12.5 mg vía oral semanales, asociado a ácido

fólico a razón de 5 mg vía oral cada 24 horas los días que no ingería metotrexate.

Con base en la evolución clínica y tomando en cuenta el antecedente de la ingesta de AINE, así como la afección de dos mucosas, en principio se tuvo la impresión diagnóstica de síndrome de Stevens-Johnson. Se solicitaron estudios básicos de laboratorio y se decidió la toma de una biopsia de piel.

En los resultados iniciales de los estudios de laboratorio se reportó pancitopenia severa: anemia normocítica normocrómica (Hb 10.1 mg/dL, VCM 97.3 fL, HCM 33.9 pg), leucopenia ( $0.44 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), neutropenia ( $0.05 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), linfopenia ( $0.17 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), trombocitopenia ( $13 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) y afección de la función renal (creatinina 1.65 mg/dL, urea 175.8 mg/dL, BUN 82 mg/dL).

En el estudio histopatológico a la tinción con hematoxilina y eosina se observó epidermis con hiperorthoqueratosis, vacuolización focal de la capa basal, algunos cuerpos de Civatte, así como hendiduras focales subepidérmicas sin contenido (figura 2a). La dermis con infiltrado inflamatorio perivasicular superficial con predominio linfocitario (figura 2b); oficialmente se reporta como dermatitis de interfase vacuolar y focalmente ampollosa.

Con lo anterior se integró el diagnóstico definitivo de toxicidad severa mucocutánea y hematológica por uso concomitante de metotrexate y AINE.

Se suspendió el consumo de ibuprofeno y metotrexate, se descartó toxicidad a nivel hepático y pulmonar y la paciente recibió tratamiento sistémico a base de hidratación, ácido folínico 25 mg I.V. cada seis horas por diez dosis y filgrastim en dosis de 300 µg SC cada 24 horas hasta la remisión de la falla medular, para lo cual fueron necesarias seis dosis. De forma tópica, para la cavidad oral se indicaron colutorios con gelclair y solución filadelfia, así



Figura 1A y B. Afección en la semimucosa labial, la mucosa oral y la piel inguinal caracterizada por placas eritematoedematosas sobre las cuales se observan exaceraciones, algunas de las cuales se encuentran cubiertas por costras sanguíneas.

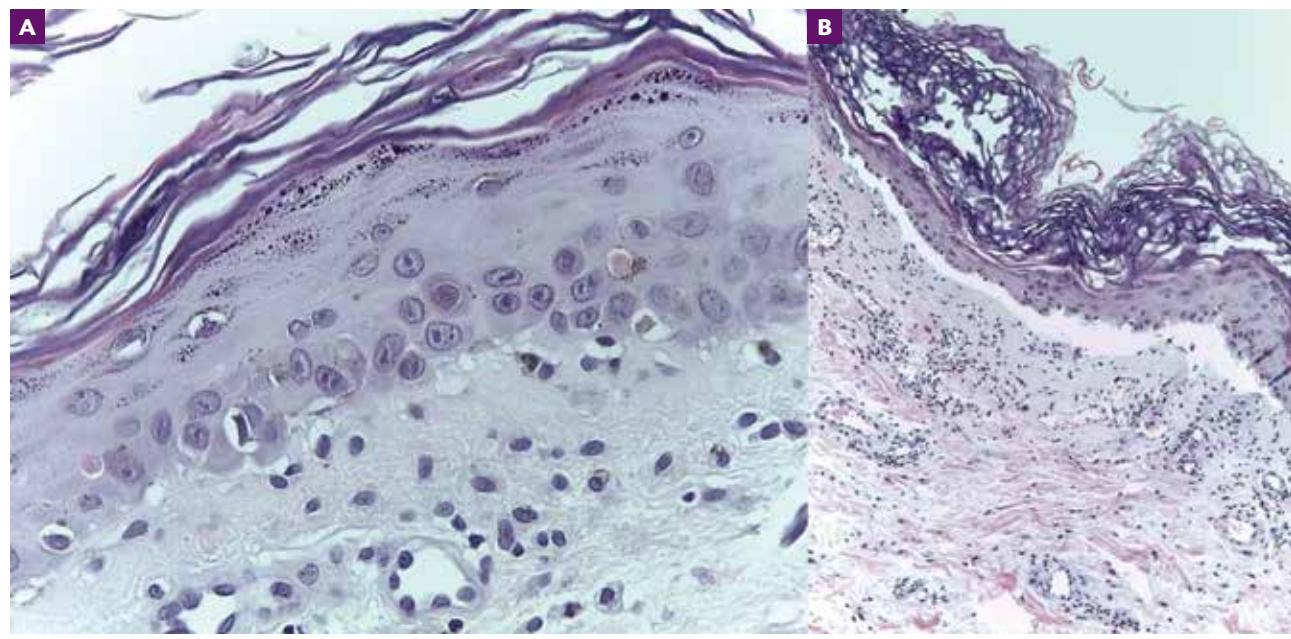


Figura 2. A) Se aprecia vacuolización focal de la capa basal, así como algunos cuerpos de Civatte. B) Se observa una hendidura subepidérmica.

como esteroide en espray. En la piel se indicaron fomentos secantes y esteroide tópico. La paciente evolucionó con respuesta clínica y paraclínica adecuada, la falla medular remitió, hubo mejoría de la función renal, así como reepitelización de las lesiones al cabo de dos semanas de tratamiento (figura 3a y b).

### Discusión

El metotrexate es de primera línea terapéutica para patologías inflamatorias como artritis reumatoide y psoriasis moderada a severa,<sup>8,16</sup> en las que generalmente se suministra de forma semanal en dosis bajas (7,5 a 25 mg), ejer-

ciendo efecto antiinflamatorio; en dosis altas se utiliza en oncología por su efecto como antimetabolito en células con alta actividad mitótica.<sup>8</sup>

Aunque en dosis bajas el metotrexate se utiliza con seguridad, no está exento de ocasionar efectos adversos,<sup>17</sup> los cuales se manifiestan de forma frecuente como intolerancia gastrointestinal y hepatotoxicidad. En raras ocasiones se han reportado manifestaciones severas ante dosis bajas, entre las que se encuentran mielosupresión, mucositis, pneumonitis, neurotoxicidad y nefropatía.<sup>18</sup> La mucositis se presenta dentro de los primeros siete días, seguida de pancitopenia, esto debido a la mayor acumu-



Figura 3A y B. Reepitelización de las lesiones después de dos semanas de tratamiento.

lación del fármaco en células epiteliales que en células madre de médula ósea,<sup>18</sup> lo cual se evidencia histológicamente como necrosis de queratinocitos.<sup>17</sup>

La causa más común de toxicidad asociada a metotrexate son errores en la dosificación.<sup>8</sup> Factores como la edad avanzada, susceptibilidad individual, comorbilidades, deterioro de la función renal, alto consumo de alcohol e interacciones medicamentosas pueden contribuir a su desarrollo.<sup>19</sup>

Hablando de forma específica de los efectos de la combinación de metotrexate con AINE, algunos reportes de caso y estudios farmacocinéticos explican que ésta podría asociarse a un incremento significativo en el riesgo de toxicidad<sup>20</sup>, principalmente relacionado con el uso de ibuprofeno.<sup>21</sup> En 2018 Svanström y colaboradores realizaron un estudio de cohorte en el que evaluaron el riesgo de efectos adversos serios (toxicidad hepática, lesión renal aguda y citopenias) en pacientes adultos con artritis reumatoide y consumo de metotrexate en dosis bajas asociado a AINE, en comparación con pacientes que únicamente consumían metotrexate en dosis bajas; se encontró incremento estadísticamente significativo en el riesgo de efectos adversos serios en el grupo de asociación con AINE, el cual es mayor conforme se aumenta la dosis de metotrexate.<sup>19</sup> Hasta ahora no existen más estudios clínicos controlados que evalúen lo anterior, y éste no evaluó efectos en la piel y las mucosas.

Se han propuesto varios mecanismos por los que los AINE pueden reducir la depuración renal e incrementar la concentración sérica de metotrexate, incluyendo el desplazamiento del metotrexate de proteínas plasmáticas, inhibición de prostaglandinas y disminución de la perfusión renal, así como competencia del metotrexate y AINE en la secreción tubular renal.<sup>21-22</sup>

Las medidas correctoras ante la intoxicación por metotrexate incluyen la hidratación y alcalinización urinaria que previenen la precipitación y favorecen la eliminación del fármaco;<sup>23</sup> el rescate con ácido folínico que antagoniza la acción citotóxica del metotrexate<sup>24</sup> y la administración de sales biliares, carbón activado y resincolestiramina (que tienen por objeto secuestrar en el lumen gastrointestinal el fármaco); así como técnicas de eliminación extracorpórea, donde la hemoperfusión es la técnica más efectiva.<sup>25</sup>

Nuestra paciente no presentaba el antecedente de consumo de dosis altas de metotrexate ni incremento súbito de la dosis del mismo, tampoco se evidenciaron alteraciones en las pruebas de función hepática, por lo que la sospecha diagnóstica inicial no fue toxicidad asociada a dicho fármaco; sin embargo, ante los datos de falla medular y analizando el antecedente de consumo de ibuprofeno previo al inicio de las manifestaciones mucocutáneas, se integró el diagnóstico de intoxicación aguda severa por dicho fármaco.

## Conclusiones

Nuestro caso apoya la teoría de que el uso simultáneo de AINE y metotrexate incrementa el riesgo de toxicidad del segundo. La toxicidad aguda severa es rara y se asocia con alta morbilidad y potencial mortalidad. Este último es una excelente opción terapéutica para el dermatólogo en el tratamiento de patologías inflamatorias; sin embargo, en el monitoreo regular de los pacientes no debemos olvidar la necesidad de considerar la edad, comorbilidades y posibles interacciones medicamentosas, con la finalidad de prevenir complicaciones asociadas a toxicidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vashisht D, Muco-cutaneous ulceration induced by low doses of methotrexate, *J Dermatol Cosmetol* 2018; 2(2):138-9.
2. Bannwarth B, Péhourcq F, Schaeverbeke T y Dehais J, Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis, *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:194-210.
3. Seideman P, Beck O, Eksborg S y Wennberg M, The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis, *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:409-12.
4. Singh JA, Saag K, Bridges S, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al, American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheumatol* 2015; 68:1-26.
5. Smolen J, Landewé R, Breedveld F, Buch M, Burmester G et al, EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs: 2013 update, *Ann Rheum Dis* 2014; 73:492-509.
6. Bangert CA y Costner ML, Methotrexate in dermatology, *Dermatol Ther* 2007; 20(4):216-28.
7. Kurian A y Haber R, Methotrexate-induced cutaneous ulcers in a non-psoriatic patient: case report and review of the literature, *J Cutan Med Surg* 2011; 15(5):275-9.
8. Yélamos O, Catalá A, Vilarrasa E, Roé E y Puig L, Acute severe methotrexate toxicity in patients with psoriasis: a case series and discussion, *Dermatology* 2014; 229:306-9.
9. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R y Agarwal V, Low-dose methotrexate-induced 388 pancytopenia, *Clin Rheumatol* 2007; 26:84-7.
10. Gutiérrez-Urena S, Molina J, García C, Cuéllar M y Espinoza LR, Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 1996; 39:272-6.
11. Wernick R y Smith D, Central nervous system toxicity associated with weekly low-dose methotrexate treatment, *Arthritis Rheum* 1989; 32:770-5.
12. Erdbrugger U y Groot K, Is methotrexate nephrotoxic? Dose-dependency, comorbidities and comedication, *Z Rheumatol* 2011; 70(7):549-52.
13. Widemann B, Balis F, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB et al, High dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma, *Cancer* 2004; 100(10):2222-32.
14. Crofford LJ, Use of NSAIDs in treating patients with arthritis, *Arthritis Res Ther* 2013; 15:S2.
15. Levéque D, Santucci R, Gourieux B y Herbrecht R, Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology, *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4:743-50.

16. Delyon J, Ortonne N, Benayoun E, Moroch J, Wolkenstein P *et al*, Low dose methotrexate-induced skin toxicity: keratinocyte dystrophy as an histologic marker, *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:484-90.
17. Romão VC, Lima A, Bernardes M, Canhao H y Fonseca JE, Three decades of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity?, *Immunol Res* 2014; 60:289-310.
18. Ataide D, Esmanhoto L, Helmer K, Caron I, Campos C *et al*, Ulceration of psoriatic plaques: cutaneous adverse effects of high dose methotrexate in psoriasis: a report of three cases, *An Bras Dermatol* 2003; 78: 749-53.
19. Troeltzsch M, Von Blohn G, Kriegelstein S, Woodlock T, Gassling V *et al*, Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115:e28-33.
20. Svanström H, Lund M, Melbye M y Pasternak B, Concomitant use of low dose methotrexate and NSAID's and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 1-9.
21. Tracy T, Krohn K, Jones D, Bradley JD, Hall SD y Brater DC, The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:121-5.
22. Hall J, Bolina M, Chatterley T y Jamali F, Interaction between low-dose methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillins, and proton pump inhibitors, *Ann Pharmacother* 2017; 51:163-178.
23. DrugDex® Information System, Micromedex Inc, Denver, Colorado 2000, Drug Evaluation Methotrexate.
24. Borsi J, Sagen E, Romslo I y Moe PJ, Rescue after intermediate and high-dose methotrexate: background, rationale and current practice, *Pediatr Hematol Oncol* 1990; 7:374-383.
25. Kepka L, De Lassence A, Ribrag V *et al*, Successful rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity and acute renal failure, *Leuk Lymphoma* 1998; 29(1-2):205-9.