



Un caso interesante: neumonitis por metotrexate

Edgar Islas Mejía,* Alfredo Cabrera Rayo,** Rubén Morales Salas***

RESUMEN

La artritis reumatoide es una alteración autoinmunitaria de causa desconocida que se caracteriza por sinovitis simétrica, erosiva y en algunos casos implicación extraarticular. La mayoría de los pacientes experimentan un curso crónico de la enfermedad que, a pesar de la terapia, pueden progresar con destrucción ósea, deformidad e incapacidad. El metotrexate es uno de los medicamentos inmunomoduladores más prescritos a pacientes con artritis reumatoide, suele ser seguro en dosificaciones convencionales; sin embargo, debe estarse alerta con respecto a algunos de sus efectos secundarios menos comunes, como la neumonitis. Se comunica el caso de un paciente que resultó con toxicidad pulmonar inducida por metotrexate y se revisa la bibliografía al respecto.

Palabras clave: neumonitis, metotrexate.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a disorder autoimmune of unknown etiology characterized by symmetrical, erosive sinovitis and in some cases implication of extraarticular. Most of the patients have experience a chronic course of the disease that in spite of the therapy, can give rise to the progressive destruction towards the deformity, until the prostration or incapacitation. Methotrexate is one of immunomodulators medicines more widely used in rheumatoid arthritis and is generally safe in the used meterings. Nevertheless, one is due to be alert with respect to some of its less common indirect effect like the pneumonitis. We present the case of a patient who developed pulmonary toxicity induced by methotrexate and a bibliography review.

Key words: Pneumonitis, methotrexate.

Paciente femenina de 65 años de edad, originaria de la Ciudad de México, con diagnóstico de artritis reumatoide desde hacía 16 años, el tratamiento inicial fue con antiinflamatorios no esteroides y en los últimos cuatro años metotrexate a la dosis de 15 mg y ácido fólico 25 mg, dosis semanales.

Acudió a consulta por fiebre durante dos semanas, disnea progresiva, taquipnea y accesos de tos no productiva. En el examen físico se la encontró con mal estado general, fiebre de 38°C, taquipnea de 29 respiraciones por

minuto, frecuencia cardiaca de 98 latidos rítmicos por minuto, con tensión arterial de 110/60 mmHg, saturación de oxígeno basal por oximetría de pulso de 82%, con palidez de tegumentos, mal estado de hidratación, cuello sin IY sin adenomegalias, con tiraje intercostal con amplexión y amplexación disminuidas en amplitud, con murmullo vesicular disminuido en ambos hemotórax, con sibilancias inspiratorias y espiratorias, con estertores gruesos difusos sin integrar de forma completa el síndrome pleuropulmonar, el abdomen blando, sin dolor. En la palpación media y profunda no se encontraron visceromegalias. Las extremidades superiores tenían deformidad en “cuello de cisne”, con limitación moderada de los movimientos de fuerza 4 de 5 de forma generalizada. Sin edema de llenado capilar en tres segundos. De acuerdo con la presentación clínica y los resultados de gabinete se decidió su hospitalización para continuar su tratamiento.

Laboratorio y gabinete

Biometría hemática: leucocitos de 4,690 mm³, polimorfonucleares 93%, hemoglobina 10.1/dL. Creatinina 0.7 mg/dL, urea 35 mg/dL, gasometría arterial al aire ambiente Ph= 7.36, PO₂= 51 mmHg PCO₂= 30 mmHg, HCO₃ 18.6 mmol/L, saturación 95%.

* Internista. Residente de Medicina crítica.

** Internista-intensivista, jefe de Urgencias Adultos.

*** Internista-intensivista, adscrito a Urgencias Adultos. Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, México, DF.

Correspondencia: Dr. Alfredo Cabrera Rayo. Servicio de Urgencias Adultos. Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. Av. Instituto Politécnico Nacional 1669, colonia Magdalena de las Salinas, México, DF. Correo electrónico: cabrerarayoalfredo@yahoo.com.mx

Recibido: 27 de julio, 2009. Aceptado: noviembre, 2009. Este artículo debe citarse como: Islas-Mejía E, Cabrera-Rayó A, Morales-Salas R. Un caso interesante: neumonitis por metotrexate. Med Int Mex 2010;26(2):175-179.

www.nietoeditores.com.mx

La radiografía de tórax (Figuras 1 y 2) muestra opacidades difusas con patrón intersticial, aumento del diámetro del pedúnculo vascular y de la trama broncoalveolar.

En la TAC de tórax se apreció infiltrado intersticial difuso, con zonas de fibrosis periféricas. (Figura 3) La espirometría determinó la limitación ventilatoria restrictiva, caracterizada por reducción de volúmenes pulmonares, tasas de volumen-tiempo de los flujos espiratorios bajos y relaciones volumen-flujo conservadas.

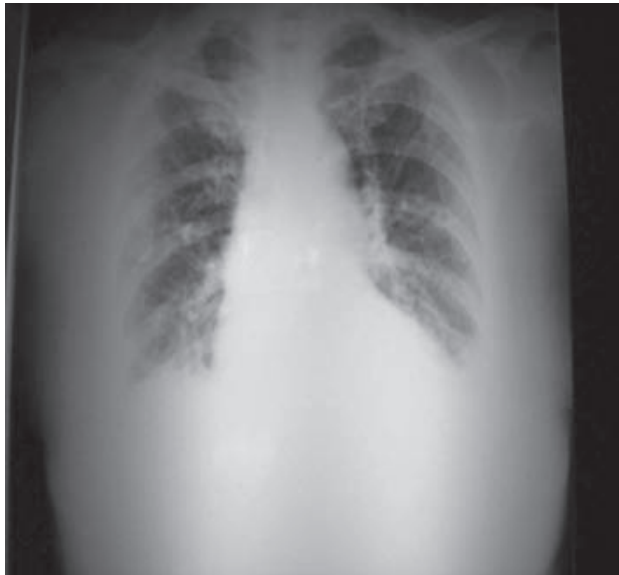


Figura 1. Telerradiografía de tórax al ingreso.

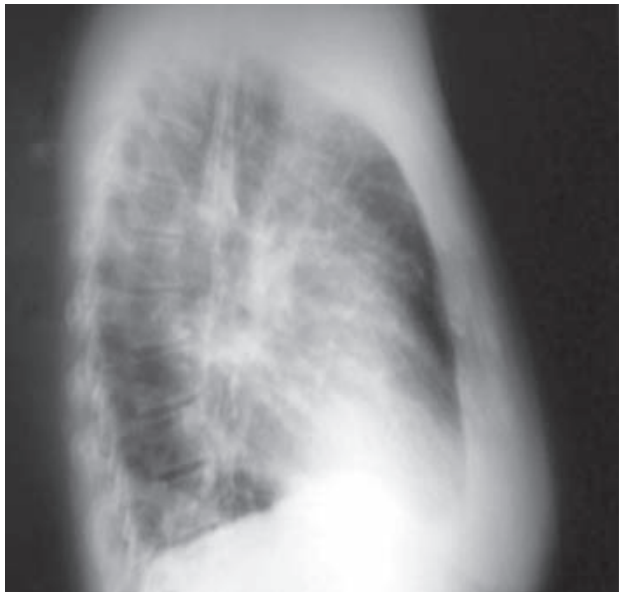


Figura 2. Radiografía lateral de tórax al ingreso.

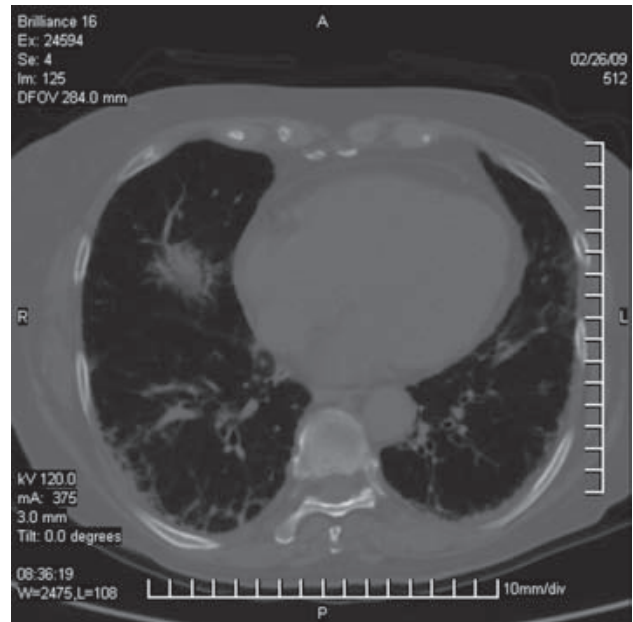


Figura 3. TAC de tórax.

Ante la sospecha de neumonitis por metotrexate se procedió al retiro del fármaco y se inició el tratamiento con broncodilatadores, esteroides parenterales, oxígeno suplementario y medidas generales.

Se descartó algún proceso infeccioso agregado. Los hemocultivos y urocultivo resultaron negativos, lo mismo que la tinción de Gram de esputo y la baciloscopia.

DISCUSIÓN

El metotrexate es un antimetabolito citotóxico que se utiliza como fármaco antineoplásico y como inmunomodulador en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.^{1,2}

Es un fármaco que modifica la enfermedad con un alto cociente de eficacia-riesgo; sin embargo, pueden ocurrir efectos secundarios durante cualquier periodo de la terapia.

La frecuencia de neumonitis inducida por metotrexate se estima entre 2 y 5%.³ Se considera una reacción inmunitaria e idiosincrásica, más que un proceso relacionado con la dosis. Los factores que favorecen su aparición incluyen: afectación pulmonar por artritis reumatoide, hipoalbuminemia, diabetes mellitus, administración diaria del fármaco, enfermedad pulmonar previa, alteración de

las pruebas de función respiratoria previa al tratamiento, utilización concomitante de otros fármacos (antiinflamatorios no esteroides, antimicrobianos, anticomiciales, hepatotóxicos) y daño renal o hepático previos.⁴

Las alteraciones en las pruebas pulmonares que predicen daño por metotrexate incluyen: pruebas de funcionamiento pulmonar anormal (menos de 70% del valor predicho). El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital baja (VC) llevaron a un riesgo relativo de 3.2 más de cursar con neumonitis por metotrexate. La disminución significativa (mayor del 25%) en la prueba de difusión del CO₂ (TLCO) aumentó el riesgo relativo de 10; la radiografía de tórax anormal aumentó hasta cuatro el riesgo relativo.⁵

El mecanismo patogénico por el que se produce el daño pulmonar no ha sido aclarado. Se ha sugerido la posibilidad de daño directo del metotrexate o bien a través de una reacción de hipersensibilidad.⁶

La neumonitis inducida por metotrexate es más frecuente en los primeros años de tratamiento.^{7,8} La mayoría de los casos divulgados han ocurrido en pacientes con artritis reumatoide,⁹ o afectados por cirrosis biliar primaria.¹⁰

Akoun demostró que el metotrexate estimula la secreción de citosinas por los linfocitos periféricos de pacientes con neumonitis, lo que sugiere hipersensibilidad transmitida por células; además, las biopsias broncoalveolares demuestran alveolitis linfocítica en pacientes que cursaron con neumonitis inducida por metotrexate.^{11,12}

La forma de presentación puede ser: aguda, subaguda o crónica. De todas ellas, la forma más frecuente es la subaguda, en la que la toxicidad aparece en los primeros años de tratamiento. Cursa con disnea, tos no productiva, fiebre, cianosis y evoluciona a fibrosis en 10% de los casos. En 20% de los pacientes hay manifestaciones cutáneas y hasta en 50% eosinofilia periférica.

La forma aguda aparece en 5% de los pacientes tratados por artritis reumatoide y cursa con síntomas inespecíficos respiratorios y sistémicos, que evolucionan durante semanas y pueden llegar incluso a insuficiencia respiratoria.²

El Cuadro 1 presenta las principales alteraciones pulmonares producidas por el metotrexate y el tratamiento sugerido.

Se carece de pruebas diagnósticas definitivas; por eso el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y apoyarse en la clínica, radiología y resultados obtenidos luego del retiro del fármaco. Pueden ser de utilidad los datos

Cuadro 1. Alteraciones cardiopulmonares asociadas con la administración de metotrexate

<i>Síndrome pulmonar</i>	<i>Tratamiento</i>
Neumonitis crónica/fibrosis pulmonar	Suspender el fármaco. Administrar esteroides
Enfermedad pulmonar por hipersensibilidad	Suspender el fármaco. Administrar esteroides
Edema pulmonar no cardiogénico	Suspender el fármaco. Tratamiento de soporte cardiovascular

obtenidos del lavado broncoalveolar (LBA) y la biopsia pulmonar. La alteración radiológica más característica es la afectación intersticial difusa. En algunos pacientes, este patrón evoluciona a un infiltrado alveolar parcheado y lesiones nodulares. En una minoría de casos pueden observarse otras alteraciones radiológicas (adenopatías hiliares, atelectasias, derrame pleural). Es excepcional observar una radiografía de tórax normal. La tomografía de alta resolución (TACAR) es más sensible que la radiología simple para detectar la afectación intersticial. La extensión de las lesiones en la tomografía de alta resolución se correlaciona con la disminución de los volúmenes pulmonares en las pruebas de función respiratoria. Un patrón restrictivo con disminución de la capacidad de difusión del CO (DLCO) es el hallazgo más frecuente observado en las pruebas de función respiratoria de estos pacientes.^{16,17}

Los resultados obtenidos en el lavado bronco alveolar o la biopsia pulmonar son inespecíficos y pueden estar presentes en otros muchos procesos de naturaleza inflamatoria. Los hallazgos observados en la biopsia pulmonar son: alveolitis con hiperplasia de células epiteliales, infiltrado de eosinófilos, pequeños granulomas y fibrosis extensa con áreas en panal de abeja de predominio en las bases.

Ninguna de estas dos exploraciones complementarias es específica para establecer el diagnóstico de neumonitis por metotrexate. Searles y McKendry propusieron nueve criterios para el diagnóstico de toxicidad pulmonar por metotrexate cuya utilidad clínica debe individualizarse.¹⁸ (Cuadro 2) El diagnóstico se considera definitivo si coexisten seis o más criterios, probable si reúne cinco y posible si son cuatro los criterios.

El caso reportado en esta publicación reúne siete de los nueve criterios propuestos (todos, excepto los criterios 6 y 9 del Cuadro 2). Además, se agregan los criterios sugeridos por Kremer y colaboradores en el Cuadro 3, de los que

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de Searles y McKendry (Modificado de la referencia 18)

1. Disnea de menos de ocho semanas de evolución
2. Taquipnea mayor a 28 respiraciones por minuto y tos no productiva
3. Fiebre mayor a 38 grados centígrados
4. Saturación arterial de oxígeno < 90% respirando aire ambiente
5. Leucocitos en sangre < 15,000/mm³
6. Reporte histopatológico de neumonitis por hipersensibilidad sin evidencia de proceso infeccioso agregado
7. Cultivos de sangre y esputo negativos
8. Patrón restrictivo en las pruebas de función respiratoria y capacidad de difusión disminuida
9. Infiltrados alveolares o intersticiales en la radiografía de tórax

Cuadro 3. Criterios diagnósticos de Kremer (Modificado de la referencia 2).**Criterios mayores**

1. Neumonitis por hipersensibilidad demostrada histológicamente (sin evidencia de microorganismos patógenos)
2. Infiltrados alveolares o intersticiales en la radiografía de tórax
3. Hemocultivos y cultivos de esputo negativos

Criterios menores

1. Disnea menor de ocho semanas
2. Tos no productiva
3. Saturación basal de oxígeno menor a 90%
4. DL_{co} < 70% del predicho
5. Leucocitos < 15,000 mm³

Enfermedad definitiva: Criterio mayor 1 ó criterios mayores 2 y 3 más tres de los cinco criterios menores.

Enfermedad probable: Criterios mayores 2 y 3 más dos criterios menores.

nuestra paciente cuenta con dos criterios mayores y cinco menores, considerándose enfermedad definitiva.

Las guías de manejo de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatología proponen realizar pruebas de función respiratoria antes de comenzar el tratamiento con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide.¹⁹ En pacientes con síntomas respiratorios, el metotrexate debe retrasarse hasta que se obtengan los resultados de las pruebas pulmonares.

Una anomalía leve en una prueba de función respiratoria debida a tabaquismo no es una contraindicación para metotrexate. Debe realizarse una tomografía de alta resolución (TACAR) torácica si la disminución de la capacidad de difusión del CO es menor de 70% del valor predicho. Si la tomografía de alta resolución confirma la afectación

pulmonar intersticial, debe evitarse el tratamiento con metotrexate y buscar una alternativa (azatioprina, esteroides o ciclofosfamida).

Si la tomografía de alta resolución sólo demuestra enfermedad leve de la vía aérea, puede indicarse el metotrexate y los pacientes con enfermedad sintomática de la vía aérea pueden tratarse con esteroides inhalados.¹⁴

En caso de enfermedad respiratoria aguda durante el curso del tratamiento con metotrexate se necesitará una radiografía de tórax y prueba de función respiratoria. Si las pruebas de función respiratoria son estables y la radiografía de tórax normal, el metotrexate puede recomenzarse después de estabilizar la enfermedad aguda.

El tratamiento de la neumonitis por metotrexate incluye el retiro del fármaco y el uso de corticosteroides orales o intravenosos. El tratamiento en pulsos puede ser útil y se inicia después de excluir la infección.

Sin embargo, no hay pautas claras para la dosis o la duración óptima de la terapia. Los pacientes con hipoxia significativa requerirán tratamiento con oxígeno y considerar cuidado intensivo con ventilación mecánica.

La ciclofosfamida se ha utilizado con éxito por su actividad para el bloqueo de la IL-2 y otras citosinas pro-inflamatorias. Aunque hay casos de reintroducción acertada del metotrexate después de neumonitis, no hay suficiente evidencia para apoyar esta conducta. El pronóstico de la neumopatía asociada con metotrexate es generalmente favorable. La mortalidad total es aproximadamente de 10%.¹⁵

REFERENCIAS

1. Suárez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003.
2. Sáenz Abad D, Ruiz-Ruiz FJ, Monón-Ballarín S, Mozota-Duarte J, Marquina-Barcos A. Neumonitis secundaria a metotrexate. An Med Interna 2008;25:27-30.
3. Fhlliquin P, Renoux M, Perrot S, et al. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. British Journal of Rheumatology 1996;35:441-445.
4. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathology features of methotrexate associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997;40:1829-1837.
5. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case-control study. Ann Intern Med 1997;127:356-364.

6. Cho I, Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Methotrexate pneumonia lacking dyspnea and radiographic interstitial patterns during treatment for early rheumatoid arthritis: bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in a differential diagnosis. *Mod Rheumatol* 2007;17:256-261.
7. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJMed* 2001;94:309-319.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. A National Clinical Guideline. Publication No. 48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2000.
9. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helters RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000;15:373-381.
10. Sharma A, Provenzale D, McKusick A, Kaplan MM. Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;107:266-270.
11. Akoun GM, Gauthier-Rahman S, Mayaud CM, et al. Leukocyte migration inhibition in methotrexate-induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest* 1987;91:96-99.
12. White DA, Rankin JA, Stover DE, et al. Methotrexate pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:18-21.
13. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:143-147.
14. Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *Q J Med* 2001;94:309-319.
15. Ayushi Sikka. Methotrexate-induced Pulmonary Toxicity. *J Indian Acad Clin Med* 2006;7(4).
16. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000;20:1245-1259.
17. Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, et al. Methotrexate induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging* 2003;18:231-236.
18. Searles G, McKendry RJR. Methotrexate penumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1987;14:1164-1171.
19. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:328-346.