

F. Allegue^{a,*}, D. González-Vilas^a, C. Fachal^b
y A. Zulaica^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital do Meixoeiro, EOXI
Vigo, Vigo, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Álvaro
Cunqueiro, EOXI Vigo, Vigo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fallegue@mundo-r.com (F. Allegue).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.11.010>

0001-7310/ © 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La mucositis por metotrexato como marcador de toxicidad medular. Estudio retrospectivo de las características clínicas y epidemiológicas



Methotrexate-Induced Mucositis as a Sign of Bone Marrow Toxicity: A Retrospective Study of Clinical and Epidemiological Characteristics

Sr. Director:

El metotrexato (MTX) es un fármaco anti-metabolito que inhibe la síntesis del ácido fólico. Es ampliamente utilizado en dermatología, reumatología y oncología¹. Aunque presenta un buen perfil de seguridad, pueden observarse efectos adversos graves como neumonitis, fibrosis hepática y aplasia medular¹⁻³. Estudios previos sugieren que la ulceración mucosa inducida por la intoxicación por MTX puede ser un marcador de daño medular^{2,3}. Nuestro objetivo fue recoger las características clínicas, analíticas y epidemiológicas de los pacientes afectados por mucositis por MTX.

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de mucositis o úlceras orales por MTX valorados por el servicio de dermatología de nuestro hospital, desde enero del 2013 hasta julio del 2018. Se revisaron las historias clínicas, recogiendo las características epidemiológicas, clínicas e iconografías. Se incluyeron 5 pacientes, un varón y 4 mujeres, con una mediana de edad de 72 años (rango: 50-90). La [tabla 1](#) recoge sus características epidemiológicas y clínicas. La mediana de la dosis de MTX fue de 15 mg/semana (rango: 10-35). La vía de administración fue subcutánea en 3/5 y oral en 2/5. En 2/5 el MTX se indicó por psoriasis y en 3/5 por artritis reumatoide. La presentación clínica fue de erosiones y costras necróticas en cavidad oral en todos los pacientes ([figs. 1A-D](#)). En 4/4 se detectó pancitopenia o bicitopenia, 2/5 presentaron fiebre y 2/5 úlceras cutáneas, uno en las placas de psoriasis y otro en un carcinoma basocelular de la pierna ([figs. 2A y B](#)). La mediana de leucocitos en sangre periférica fue de 2.475×10^6 (rango: 330-4.200), hemoglobina 73,5 g/l (rango: 53-92), volumen corpuscular medio (VCM) 98,5 fl (rango: 93-105), plaquetas 92.500×10^6 (rango: 37.000-128.000). La creatinina sérica estaba alterada en la mitad de los pacientes (mediana: 2,42 mg/dl [rango: 0,44-5]). Solo un paciente presentó alteración del perfil hepático con elevación de GGT (156 mg/dl, ref < 40) y del tiempo de protrombina (INR: 1,4). Se realizó aspirado de médula ósea en 3/5, mostrando una marcada

hipocelularidad, compatible con intoxicación por MTX. El desencadenante más frecuente fue el uso de antiinflamatorios no esteroideos (2/5), seguido por errores en la administración (1/5), infección (1/5) y falta de ingesta de ácido fólico (1/5). En 3/5 se midieron los niveles plasmáticos de MTX, todos estaban en niveles normales (< 0,3 mol/l). En cuanto al tratamiento, todos los pacientes suspendieron el MTX, en 4/5 se administró ácido folínico intravenoso y en 1/5 factor estimulador de colonias de granulocitos. Todos los pacientes (5/5) se recuperaron completamente y solo uno reinició el MTX.

El efecto adverso grave más frecuente del MTX es la toxicidad medular, observada en el 2,5-10% de los pacientes y potencialmente letal⁴. La ulceración mucocutánea es un hallazgo característico en pacientes con toxicidad aguda^{3,5}. El MTX inhibe las células con rápido recambio celular, como las células hematopoyéticas y cutáneas, más propensas a afectarse por su acción anti-proliferativa⁶. El MTX es eliminado del organismo principalmente por filtración glomerular, y una pequeña fracción es metabolizada en el hígado. Debido a esto, disminuciones en el filtrado glomerular secundarias a deshidratación, infecciones, fármacos como AINE u otros, pueden ocasionar acumulación del MTX y toxicidad^{3,7}. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes presentó disminución de la función renal (3/4), y en 3/5 se asoció a ingesta de AINE. Esto concuerda con los estudios previos, donde las causas más frecuentes de intoxicación por MTX fueron errores en la dosificación, insuficiencia renal, interacciones farmacológicas (AINE, antibióticos o salicilatos), reinicio o aumentos de dosis de MTX^{2,3,5,7}.

Todos los individuos de nuestro estudio con analíticas disponibles (4/4) presentaron pancitopenia o bicitopenia, y 2 requirieron antibioticoterapia empírica por neutropenia febril. Estos hallazgos subrayan el complejo manejo requerido, las potenciales complicaciones y la necesidad de una alta sospecha clínica en pacientes con MTX que presenten úlceras mucocutáneas, especialmente si tienen factores de riesgo que puedan disminuir el filtrado glomerular^{2,3}. Un signo precoz de afectación medular por déficit de folatos puede ser la elevación del VCM (presente en 2 de nuestros pacientes). En 3 de los pacientes con mucositis y pancitopenia en que se determinaron los niveles séricos de MTX, estos eran bajos. Esto se explica por la acumulación del MTX a nivel celular. Las concentraciones plasmáticas usualmente son 0,01 M a las 24 h después de suspender el fármaco, no existiendo una buena correlación entre los niveles séricos del MTX y su toxicidad⁷.

Las úlceras cutáneas por MTX han sido descritas mayoritariamente en pacientes con psoriasis o daño previo^{2,5}, como fue el caso de 2 de nuestros pacientes (psoriasis y carci-

Tabla 1 Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con intoxicación por metotrexato y lesiones mucocutáneas

Caso	Edad/sexo	Comorbilidades	Dosis MTX	Vía administración	Tiempo tratamiento MTX	Desencadenante	Presentación clínica	Insuficiencia renal asociada	Evolución clínica	Tratamiento	Reinicio de MTX
1	90/F	A. reumatoide HTA Cáncer de mama	5 mg/semana	Oral	5 años	Error en administración (5 mg/día)	Fiebre, mucositis, pancitopenia	No	RC	Suspensión MTX Ac. folínico 15 mg/día iv	No
2	61/M	A. reumatoide DM2 HTA IRC (crea 2)	10 mg/semana	subcutáneo	9 años	Falta de administración de ac. fólico	Fiebre, mucositis, pancitopenia	Sí Clcr 25 ml/min	RC	Suspensión MTX Ac. folínico 15 mg/día iv	Sí 10 mg/semana
3	50/F	Psoriasis DM2-ID HTA IRC	25 mg/semana	subcutáneo	25 años	Empeoramiento de la función renal por AINE	Mucositis, úlceras cutáneas, pancitopenia	Sí Clcr 9,8 ml/min	RC	Suspensión MTX Ac folínico 140 mg iv y luego 50 mg c/6 h iv Estimulador de colonias de granulocitos	No
4	72/F	Psoriasis DM2	15 mg/semana	subcutáneo	Un mes	Uso de AINE	Mucositis	Desconocido	RC	Suspensión MTX	No Etanercept
5	81/F	A. reumatoide Neumopatía crónica IRC	10 mg/semana	oral	Desconocido	Infección cutánea y AINE	Mucositis, úlceras cutáneas, bicitopenia	Sí Clcr 22 ml/min	RC	Suspensión MTX Ac. folínico iv (dosis no especificada)	Desconocido

A. reumatoide: artritis reumatoide; Ac. folínico: ácido folínico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; Clcr: *clearance* de creatinina; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DM2-IR: diabetes mellitus tipo 2 insulino-dependiente; F: femenino; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; iv: intravenoso; M: masculino; MTX: metotrexato; RC: respuesta completa.



Figura 1 Mucositis por metotrexato. Erosiones y costras necróticas. A) Caso 1. B) Caso 2. C) Caso 3. D) Caso 4.

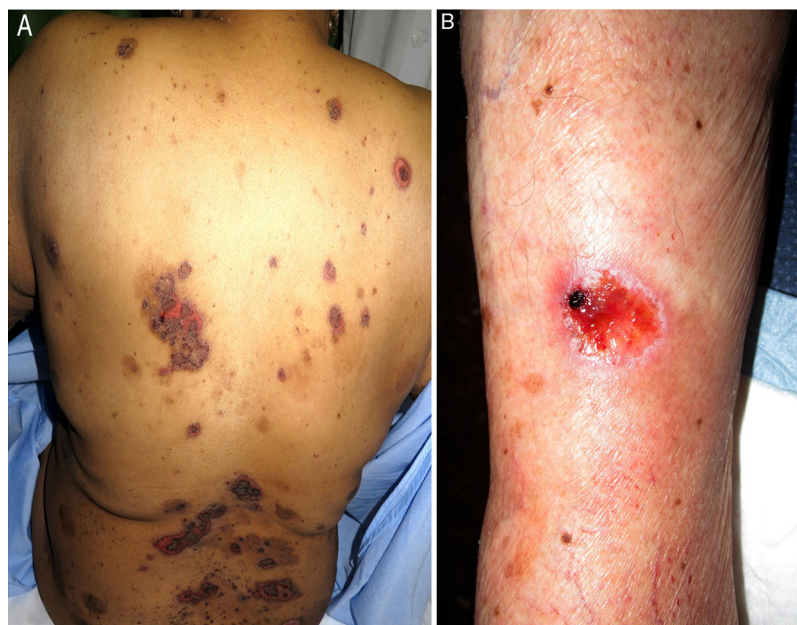


Figura 2 Úlceras cutáneas por metotrexato. A) Placas de psoriasis ulceradas en la espalda (caso 3). B) Carcinoma basocelular ulcerado en la pierna (caso 5).

noma basocelular), aunque también se han observado en piel sana.

La intoxicación por MTX puede cursar con una elevada morbimortalidad³. En pacientes en tratamiento con MTX la aparición de úlceras mucocutáneas debe alertar sobre la posible presencia de pancitopenia y de insuficiencia renal, aun cuando las dosis del fármaco sean bajas y los niveles séricos del fármaco normales. Estos individuos deben ser ingresados y tratados por un equipo multidisciplinario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaña M, et al. Metotrexato: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:600–13.

2. García de Villalta MJ, Ruiz-Genao D, Álvarez-Ruiz S, Aragüés M, Fraga J, Fernández Herrera J, et al. Toxicodermia por metotrexato con marcada dismaturación epidérmica. *Actas Dermosifiliogr.* 2004;95:567–70.
3. 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.
4. Hausteil UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:382–8.
5. Fridlington JL, Tripple JW, Reichenberg JS, Hall CSDD. Acute methotrexate toxicity seen as plaque psoriasis ulceration and necrosis: A diagnostic clue. *Dermatol Online J.* 2011; 17:2.
6. Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C, DeWitt T, Aziz SFJ. Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65: 2117–21.
7. Chen TJ, Chung WH, Chen CB, Hui RYC, Huang YH, Lu YT, et al. Methotrexate-induced epidermal necrosis: A case series of 24 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:247.e2–55.e2.

D. Morgado-Carrasco*, C. Riquelme-Mc Loughlin, X. Fustà-Novell y P. Giavedoni

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgadodaniel8@gmail.com

(D. Morgado-Carrasco).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.001>

0001-7310/ © 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Respuesta favorable al tratamiento con alopurinol de reacción granulomatosa a relleno



Foreign-Body Reaction to Dermal Filler: Good Response to Treatment with Allopurinol

Sr. Director:

La realización de procedimientos de relleno con finalidad estética se produce a diario. No obstante, dicha práctica no está exenta de riesgos. Una de las complicaciones descritas es la formación de granulomas con reacción a cuerpo extraño a alguno de los componentes del relleno^{1,2}. Una de las primeras opciones de tratamiento puede consistir en la infiltración de corticoides; no obstante, la administración de alopurinol por vía oral constituye otra opción terapéutica³⁻⁵.

Una mujer de 83 años acudió remitida por una lesión en la mejilla izquierda que había sido tratada durante 3 semanas con antibiótico oral (amoxicilina-clavulánico, 875/125 mg c/8 h), posteriormente drenada por cirujanos, y por último, 2 semanas con tanda descendente de corticoides orales (comenzando con prednisona 30 mg/d), con escasa mejoría. Como único antecedente de interés, la paciente refería que se realizó una cirugía en la zona hacía años. Asimismo, la paciente negó haberse sometido a ningún tipo de infiltración o relleno. En la exploración física se observaba un trayecto fistuloso con supuración, áreas cicatriciales deprimidas y, adyacente al mismo, una lesión papulosa rojiza y exudativa. Alrededor de estas lesiones se observaba un área edematizada y de tacto empastado, ocupando prácticamente toda la mejilla (fig. 1A). El estudio ecográfico reveló varias lesiones hipoeoicas nodulares, de diferente tamaño, las mayores de 1 cm de diámetro, fundamentalmente superficiales, con vascularización en su interior, con discreto aumento de la ecogenicidad del tejido celular subcutáneo, recomendando estudio anatomopatológico de las mismas. En vista de estos

hallazgos realizamos una biopsia, en la cual se observó en dermis y tejido celular subcutáneo una reacción granulomatosa a cuerpo extraño, con presencia de 2 materiales distintos en los cortes histológicos: a nivel más superficial, un material eosinofílico, amorfo, sin reacción granulomatosa asociada; a nivel más profundo, un material amorfo basofílico, acompañado de un moderado infiltrado inflamatorio constituido por macrófagos con citoplasma granular (fig. 2). Con el diagnóstico de reacción granulomatosa a cuerpo extraño, y dada la futilidad de los tratamientos previos, se planteó a la paciente el tratamiento con alopurinol como uso compasivo (300 mg/d, vía oral), combinado con mometasona furoato en crema en tandas de 15 días al mes. Con dicho tratamiento se logró una lenta pero progresiva mejoría, con fluctuaciones, hasta lograr controlar totalmente las lesiones a los 8 meses (fig. 1B), con resolución del edema de partes blandas inicial y la presencia de cicatrices atróficas. El tratamiento fue bien tolerado, sin observarse efectos secundarios durante su seguimiento.

Comentario

Las infiltraciones de materiales de relleno, aunque relativamente inocuas, no están exentas de complicaciones. Esquemáticamente se dividen en complicaciones a corto plazo, como hematomas o infecciones, y complicaciones a largo plazo, como cicatrices, migración del material o reacciones granulomatosas a cuerpo extraño, como sucede en este caso. Las reacciones granulomatosas son más frecuentes con materiales de relleno de mayor duración, especialmente los que pueden tener un carácter permanente o semipermanente, como son las siliconas, la poliácridamida o los polímeros de polimetilmetacrilato. Una vez descartada una infección, el tratamiento de mantenimiento más frecuentemente usado en la literatura consiste en la aplicación de corticoides tópicos, seguido de la infiltración de corticoides, asociados o no a 5-fluorouracilo^{1,2}. Ante la sospecha de que el producto utilizado sea ácido