



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Intoxicación por metotrexato en pacientes dermatológicos

Methotrexate Toxicity in Dermatological Patients

Sr. Director,

El metotrexato es uno de los medicamentos inmunosupresores más utilizados por el dermatólogo. El especialista está familiarizado tanto con su prescripción como con el reconocimiento de sus efectos adversos, incluida la intoxicación por dicho fármaco. A continuación, se describen dos casos de intoxicación por metotrexato con un desenlace distinto.

Un hombre de 86 años, hipertenso e hipotiroideo, inició el tratamiento con metotrexato 10 mg/semanal oral para la dermatitis atópica. El paciente tomó por error durante cinco días consecutivos la dosis prescrita. Ello desencadenó un empeoramiento progresivo de las lesiones cutáneas, que adquirieron una coloración violácea y se observó un despegamiento epidérmico en las lesiones previamente eczematosas. No presentó afectación de las mucosas. El estudio analítico mostró un fracaso renal agudo asociado a un fallo medular. Los niveles plasmáticos de metotrexato estaban dentro de los parámetros normales ($< 0,05 \mu\text{M}$). El paciente fue ingresado en aislamiento inverso y fue tratado con ácido folínico intravenoso 15 mg cada seis horas, alcalinización de la orina con bicarbonato, y filgrastim (Neupogen®, G-CSF) 480 mcg cada 24 horas. La impetiginización de las lesiones fue tratada con piperacilina 4 g/tazobactam 500 mg cada ocho horas. A las 96 horas del ingreso el paciente falleció por una pancitopenia grave y un fallo multiorgánico sistémico (fig. 1).

Un hombre de 69 años, con una insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, inició el tratamiento con metotrexato 10 mg/semanal subcutáneo para una psoriasis en placas que presentaba desde ocho años antes. A las dos semanas de iniciar el tratamiento presentó un empeoramiento de las lesiones, con un aumento del dolor y prurito. La coloración violácea de las placas y la extensión de la descamación más allá de los límites de las lesiones sugirió una intoxicación por el fármaco. No se observaron signos de ulceración ni de necrosis. Las mucosas estaban respetadas. Las pruebas complementarias mostraron unos niveles normales de metotrexato ($< 0,05 \mu\text{M}$) y una trombocitopenia de 104×10^3

μL (valores normales $120-450 \times 10^3 \mu\text{L}$). Se administró tratamiento con folinato 15 mg oral cada seis horas. A la semana el paciente mostró un empeoramiento leve de la trombopenia, asociada a una leucopenia de $2,8 \times 10^3 \mu\text{L}$ ($3,6-10,5 \times 10^3 \mu\text{L}$) y una anemia con una hemoglobina de 12 g/dL ($13,2-16,6 \text{ g/dL}$). A las dos semanas del inicio del cuadro se constató una resolución completa de todos los parámetros analíticos lo que permitió el alta hospitalaria sin incidencias.

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que inhibe de manera irreversible la enzima dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa, lo que interfiere en las síntesis de ADN y ARN y, por lo tanto, en la proliferación celular^{1,2}. Las dosis más frecuentemente utilizadas en dermatología oscilan entre los 7,5 y los 17,5 mg semanales. A pesar de la baja incidencia de casos de intoxicación por metotrexato, existen ciertos factores de riesgo que deben ser rápidamente reconocidos por el dermatólogo³ (tabla 1).

La intoxicación por metotrexato suele deberse a errores terapéuticos por sobredosificación (toma diaria del tratamiento en vez de semanal), principalmente si la prescripción es en comprimidos como ocurrió en el primer caso, o bien por el inicio o continuación del fármaco en presencia de una disfunción renal, como en el segundo caso, hepática o de médula ósea previa⁴. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas. Es importante tener en cuenta que el desarrollo de erosiones y/o úlceras sobre las lesiones de la dermatosis previa (dermatitis o psoriasis) son consideradas un signo cutáneo temprano de pancitopenia, junto con la mucositis. En los pacientes con una psoriasis el dolor sobre las placas suele ser desproporcionado, sobre todo en las lesiones de localización acral. Como ocurrió en el primer caso, la depresión de la médula ósea aumenta el riesgo de neutropenia, sepsis y fallo multiorgánico con hemorragias, insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal y hepática⁵.

La monitorización de los niveles plasmáticos de metotrexato es controvertida y parece poco útil, ya que su vida media en individuos sanos es aproximadamente seis a ocho horas, cuya concentración suele ser de $< 0,01 \mu\text{M}$ 24 horas después de la última administración⁶. Múltiples fármacos pueden influir en la biodisponibilidad del fármaco (tabla 1). El ingreso hospitalario es mandatorio. El inicio de ácido folínico intravenoso hasta normalizar el hemograma y la resolución de las lesiones cutáneas es clave en el pronóstico del paciente. La toxicidad medular puede tratarse con filgrastim (Neupogen®, G-CSF), un factor estimulante de las colonias de granulocitos que actúa sobre las células hema-

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.10.046>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Á. Ayén-Rodríguez, A. Gil-Villalba, R. Ruiz-Villaverde et al., Intoxicación por metotrexato en pacientes dermatológicos, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.10.046>

Tabla 1 Factores de riesgo, signos de alarma y tratamiento de la intoxicación por metotrexato

Factores de riesgo para intoxicación por metotrexato	Signos de alarma	Tratamiento
A. Características clínicas y/o analíticas		
Edad avanzada	Cefalea	Suspender el fármaco
Alcoholismo	Estomatitis (oral y/o genital)--> mucositis grave	Monitorización del paciente
Insuficiencia renal	Fatiga	Aislamiento inverso
Toma diaria	Náuseas	Pruebas complementarias*
Déficit ácido fólico	Mielosupresión	Ácido folínico 10-25 mg/m ² IV cada 6 horas**
Hipoalbuminemia	Hepatopatía	Hidratación IV vigorosa y control del balance hidroelectrolítico
Inicio reciente de metotrexato	Fibrosis pulmonar	Alcalinización de la orina con bicarbonato sódico 1 M: 2-5 mmol/kg administrada en perfusión durante 4-8 horas hasta pH de 7 en orina
Aumento de dosis	Síndrome de Stevens-Johnson	Filgrastim (Neupogen®, G-CSF) 0,5 MU (5 µg)/kg/día
Reintroducción del tratamiento tras suspenderlo		Resincolestiramina 4 g de colestiramina (un sobre) administrado entre 3 y 4 veces al día (en caso de vía oral)
		Hemodiálisis
B. Fármacos que modifican la concentración plasmática		
Disminuyen la eliminación renal		
Aminoglucósidos		
Ciclosporina		
AINE		
Sulfonamidas		
Probenecid		
Salicilatos		
Penicilina		
Colchicina		
Aumentan la concentración plasmática por desplazamiento de unión a proteínas		
Salicilatos		
Probenecid		
Sulfonamidas		
Barbitúricos		
Fenitoína		
Retinoides		
Sulfonilureas		
Tetraciclinas		

* Pruebas complementarias: creatinina, GOT, GPT, GGT, FA, proteínas, albúmina, hemograma, radiografía de tórax, niveles plasmáticos de metotrexato.

** La administración de ácido folínico deberá realizarse hasta normalizar los parámetros del hemograma, y hasta la curación completa de las erosiones/ulceraciones cutáneas.

topoyéticas estimulando la proliferación y la diferenciación, acelerando así la recuperación mieloide⁷. La alcalinización de la orina (pH > 7,5) aumenta la excreción del fármaco. El uso de resincolestiramina disminuye la absorción digestiva inhibiendo la circulación enterohepática del metotrexato⁴. En el caso 2, donde el paciente estaba en hemodiálisis, la

evolución fue favorable, lo que sugiere que debe considerarse en la intoxicación por este fármaco.

En resumen, la intoxicación por metotrexato es un evento de baja incidencia, pero de carácter grave, donde la sospecha e inicio precoz del tratamiento jugará a favor del pronóstico del paciente.



Figura 1 Caso 1. Placas inflamatorias violáceas en tronco con erosiones y ulceraciones (A, B); Caso 2. Coloración violácea y ulceración en las placas de psoriasis localizadas en ambos codos (C, D).

Financiación

Los autores declaran que no hubo financiación para la elaboración de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hubo conflicto de intereses en la realización de este artículo.

Bibliografía

1. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:216–28, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2007.00135.x>.
2. Puig L. Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:583–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.017>.
3. Jariwala P, Kumar V, Kothari K, Thakkar S, Umrigar DD. Acute methotrexate toxicity: a fatal condition in two cases of psoriasis. *Case Rep Dermatol Med.* 2014;2014:946716, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/946716>.
4. Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2019;20:714–9, <http://dx.doi.org/10.2174/1389200220666190806140844>.

5. Dalkilic E, Coskun BN, Yağız B, Tufan AN, Ermurat S, Pehlivan Y. Methotrexate intoxication: Beyond the adverse events. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:1557–62, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13339>.
6. Chen T-J, Chung W-H, Chen C-B, Hui RC-Y, Huang Y-H, Lu Y-T, et al. Methotrexate-induced epidermal necrosis: A case series of 24 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:247–55.e2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.021>.
7. Uce Ozkol H, Toptas T, Calka O, Akdeniz N. The efficiency of granulocyte colony-stimulating factor in hemorrhagic mucositis and febrile neutropenia resulted from methotrexate toxicity. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34:173–5, <http://dx.doi.org/10.3109/15569527.2014.918139>.

Á. Ayén-Rodríguez^a, A. Gil-Villalba^a, R. Ruiz-Villaverde^a y F.J. Navarro-Triviño^{b,*}

^a Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Dermatología. Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio. Unidad de Eczema de Contacto e Inmunoalergia, Granada, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fntmed@gmail.com
(F.J. Navarro-Triviño).