

Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis

RESUMEN

La administración de regímenes de metotrexato a dosis bajas como inmunomodulador en el tratamiento de diversas alteraciones autoinmunitarias ha aumentado debido a su efectividad, su bajo costo y su esquema terapéutico sencillo de dosis única semanal. Sin embargo, recientemente se han reportado efectos adversos graves relacionados con su administración, entre ellos la estomatitis. Las úlceras bucales son el efecto adverso oral más frecuente y se relacionan con la falta de administración complementaria de ácido fólico, iatrogenias ocasionadas por errores en la ingestión o interacciones farmacológicas. Comunicamos el caso de una paciente con úlceras orales relacionadas con bicitopenia severa secundarias a toxicidad por metotrexato, que cedió ante la suspensión del tratamiento y la administración complementaria de ácido fólico y de factor estimulante de colonias de granulocitos.

Palabras clave: úlceras orales por metotrexato, mucositis, estomatitis medicamentosa, úlceras orales medicamentosas.

Adameck Abraham Hernández-Collazo¹
Adriana del Carmen Rodríguez-Mena²
María del Rocío Ferrusco-Ontiveros²
Eduardo David Poletti-Vázquez³

¹ Residente de Dermatología.

² Médico adscrito al servicio de Dermatología. Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco.

³ Profesor, Cátedras teórica y práctica de Medicina Interna y Dermatología. Universidad Autónoma de Aguascalientes y Universidad Cuauhtémoc, plantel Aguascalientes.

Stomatitis Due to Methotrexate and Oral Effects at Low Doses

ABSTRACT

The use of low-dose methotrexate regimens as an immunomodulator in various autoimmune disorders has increased due to its effectiveness, low cost and simple therapeutic scheme of single weekly dose. However, recently there have been reports of serious adverse effects related to their use, including stomatitis. Oral ulcers are the most common oral side effects and can be related to a lack of folic acid supplementation to iatrogenic caused by errors in the intake or drug interactions. We report the case of a patient with oral ulcers related to severe bicytopenia secondary to methotrexate toxicity yielded to treatment discontinuation, folic acid supplementation and granulocyte colony stimulating factor.

Key words: methotrexate oral ulceration, mucositis, drug-induced stomatitis, drug-induced oral ulceration.

Recibido: 27 de febrero 2014

Aceptado: 29 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Adameck Abraham Hernández Collazo
Federalismo norte 3102
45190 Zapopan, Jalisco, México
adam_ck11@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Collazo AA, Rodríguez-Mena AC, Ferrusco-Ontiveros MR, Poletti-Vázquez ED. Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis. Dermatol Rev Mex 2014;58:458-464.

ANTECEDENTES

El metotrexato es un fármaco antimetabolito del ácido fólico, cuya prescripción en esquemas terapéuticos a dosis altas ha demostrado eficacia como agente quimioterapéutico en el tratamiento de algunas neoplasias que incluyen: leucemias, linfoma no Hodgkin y escasos tumores sólidos. Recientemente, su administración se ha incrementado en esquemas semanales a dosis bajas por su efecto inmunomodulador en el tratamiento de trastornos altamente inflamatorios, como artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn.¹ Su introducción contra padecimientos autoinmunitarios conlleva el ahorro de esteroides y retrasa la administración de citomoduladores con efectos secundarios graves.² Sus beneficios terapéuticos, además de mejorar la supervivencia de los pacientes reduciendo la mortalidad cardiovascular,³ mejoran la calidad de vida y disminuyen la progresión de la enfermedad de manera importante.⁴ Estos éxitos de los esquemas de metotrexato en bajas dosis a largo plazo han incrementado la cantidad de pacientes tratados por médicos reumatólogos y dermatólogos; sin embargo, no están exentos de los efectos secundarios ya conocidos de este fármaco, lamentablemente algunos de ellos poco evaluados en la consulta de seguimiento.¹

Es evidente que su efecto inmunomodulador es inherente a otros efectos, por lo que es imprescindible la valoración clínica y de laboratorio de efectos citostáticos indeseables, principalmente en complejos celulares de rápida reproducción, como la médula ósea y la mucosa gastrointestinal.⁵ Hasta ahora es escasa la bibliografía que describe no sólo la fisiopatología, sino las características clínicas y la evolución de los efectos orales del metotrexato a dosis bajas.^{6,7} Los estudios recientes demuestran su capacidad competitiva al ácido fólico en la acumulación en forma de poliglutamatos, lo que incrementa

no sólo sus efectos terapéuticos, sino también sus efectos secundarios;^{8,9} asimismo, aún es una interrogante su relación permanente con la supresión medular y la temporalidad relacionada,⁵ al igual que la importancia de las infecciones virales y fúngicas oportunistas en la etiopatogenia y progresión de las úlceras orales.^{6,7,10} Otra interrogante se centra en la profilaxis con la administración de ácido fólico, cuya dosis y funcionalidad siguen siendo un dogma.^{11,12} Los efectos orales afectan notablemente la calidad de vida de los pacientes, con úlceras orales sumamente dolorosas que impiden la alimentación y pueden favorecer la progresión de su enfermedad subyacente.^{7,8}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 76 años de edad, ama de casa, viuda, que vivía sola, que consultó por padecer úlceras orales de 30 días de evolución, con orodinia. Fue valorada por múltiples médicos que iniciaron tratamiento con aciclovir, nistatina y ampicilina sin mejoría, además de agentes oclusivos con ácido hialurónico (Gelclair®) en colutorios. Tenía el antecedente de múltiples enfermedades: hipertensión arterial sistémica de larga evolución, insuficiencia cardíaca secundaria clase funcional 2, artritis reumatoide clase funcional 2 (ACR 1991) en tratamiento con prednisona 20 mg/día, azatioprina 50 mg/día, metotrexato 10 mg en dosis única semanal, sin administración complementaria de ácido fólico y antiinflamatorios múltiples como diclofenaco, aspirina y paracetamol, osteoporosis, hipotiroidismo, depresión y epilepsia controlada con fenitoína desde hacía cinco años.

La exploración de la boca evidenció en el bermellón del labio inferior (Figura 1), los carrillos, la cara interna de los labios (Figura 2) y el paladar blando (Figura 3), seis úlceras irregulares, de bordes eritematosos, infiltradas en toda su extensión, cubiertas por una membrana blanco-grisácea



Figura 1. Úlceras orales en el bermellón inferior secundarias a estomatitis por metotrexato.



Figura 3. Úlceras con las mismas características de la Figura 2 en el paladar blando.



Figura 2. Úlceras de bordes irregulares, infiltradas y cubiertas por una membrana fibrinoide, nótese la mala higiene bucal y la extensión de las úlceras.

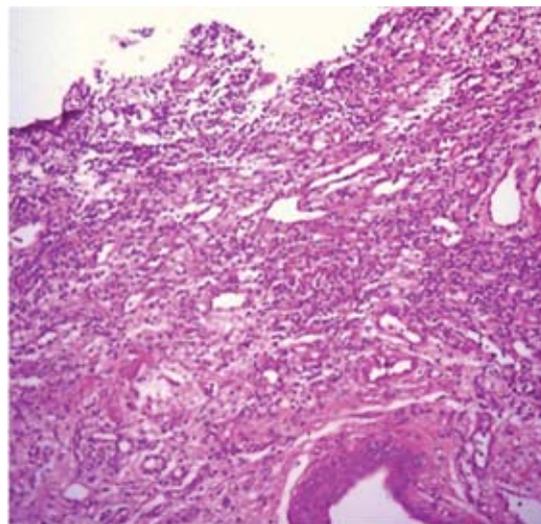


Figura 4. Tinción con hematoxilina y eosina de una úlcera con pérdida del corion e infiltrado liquenoide con dermatitis perivascular superficial y profunda.

(fibrinoidea) que se desprendía a la palpación y de dimensiones de 2 a 4 cm de longitud. La biopsia incisional en huso de una de las lesiones reveló una úlcera inespecífica, con patrón liquenoide, sin epitelio y por debajo del corion un intenso infiltrado inflamatorio de distribución en banda, constituido por numerosos linfocitos y moderados eosinófilos, se descartó acantólisis y queratinocitos en hilera de lápidas (Figuras 4 y 5).

La paciente fue hospitalizada por agravamiento orodínico (orodinia) y descompensación de

la epilepsia, ocasionada por el abandono de todos sus tratamientos una semana previa. En sus exámenes de ingreso se encontró anemia macrocítica normocrómica (hemoglobina 8.3 g/dL, hematócrito 24.5%, VCM 101.3 fL, HCM 34.3 pg), leucopenia severa de 0.51 células a expensas de todas las líneas celulares (neutró-

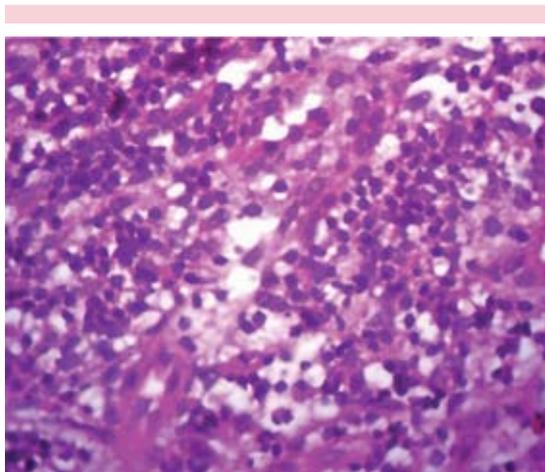


Figura 5. Infiltrado rico en linfocitos y eosinófilos en un patrón liquenoide.

filos 5.4%, linfocitos 69.7%, monocitos 16.6%, eosinófilos 6.7%, basófilos 1.6%), plaquetas 43 y al conteo de reticulocitos con índice corregido de 2% (anemia no regenerativa), pruebas de funcionamiento hepático y química sanguínea sin alteraciones. Se interconsultó al servicio de Hematología, en donde se realizó un aspirado de médula ósea debido a la bicitopenia, que demostró hipocelularidad y células maduras con núcleos alargados y lobulados, lo que llevó al diagnóstico de síndrome de detención medular secundario a mielotóxicos. El interrogatorio dirigido a la forma de ingestión de metotrexato, indicado en cuatro tabletas en dosis única semanal (10 mg), confirmó la administración de dos tabletas de 2.5 mg al día durante dos meses (35 mg semanales). Se continuó la suspensión de metotrexato y se inició tratamiento con ácido folínico a dosis de impregnación de 60 mg e infusión de 15 mg durante 6 horas, tres dosis; además, bolo subcutáneo de filgrastim (5 mcg/kg), dos dosis, con alivio de los síntomas y de las úlceras que desaparecieron en cinco días, y recuperación de las series sanguíneas (bicitopenia), por lo que se decidió su alta tras siete días de estancia hospitalaria.

DISCUSIÓN

El metotrexato es un inmunomodulador y antimetabolito antagonista competitivo del ácido fólico que reduce las concentraciones de tetrahidrofolato, su forma activa actúa por inhibición de las enzimas dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa, que son responsables de la síntesis de ácidos nucleicos, principalmente purinas, funcionando como citostático que inhibe la fase S del ciclo celular, y es justo este mecanismo al que se atribuye la mayor parte de sus efectos adversos. Su indicación oral en esquemas de dosis bajas (7.5 a 25 mg) provee una absorción intestinal de 70%, alcanzando el pico sérico en una hora. Su distribución es universal sin traspasar la barrera hematoencefálica y su excreción es renal, se altera muy levemente por acidificantes de la orina como antiinflamatorios no esteroides (AINEs), probenecid y sulfonamidas.¹ Sin embargo, el estudio de sus interacciones farmacológicas ha revelado la seguridad de su combinación con AINEs, incluidos el diclofenaco y ácido acetilsalicílico,¹³ no así en el caso del clotrimoxazol (trimetoprima y sulfametoxazol) que, debido a sus vías eefectoras en las purinas, la combinación es fatal.¹⁴ Sus indicaciones como inmunomodulador en dermatología son vastas; sin embargo, sólo dos son aceptadas por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos: psoriasis y síndrome de Sezary.¹⁵

Los efectos adversos relacionados con metotrexato ocurren en 30 a 80% de los pacientes en cualquier estadio terapéutico, ocasionan que incluso 35% de los pacientes abandonen el tratamiento, tasa mayor de abandono que por ausencia de eficacia.⁶ En estudios prospectivos a largo plazo, los efectos gastrointestinales son los más frecuentes y entre ellos se encuentran: náusea, vómito, malestar abdominal, hipersensibilidad oral, úlceras orales, disgeusia, anorexia, pérdida de peso, dispepsia y diarrea.^{1,6} En 18 ensayos clínicos que evaluaron los efectos ad-

versos por metotrexato, 14% de los pacientes tuvieron efectos orales y de ellos en 3% fueron tan intensos que ocasionaron la suspensión del tratamiento. De estas lesiones, las más frecuentes son úlceras orales principalmente en mujeres, seguidas de candidosis oral e hiperplasia gingival.⁷

Las manifestaciones orales se relacionan con mielotoxicidad debido a que las células de la médula ósea y el aparato gastrointestinal, incluida la mucosa oral, tienen un ciclo celular rápido, lo que las hace especialmente sensibles a la eliminación de bases por la alta demanda de ácido fólico; por tanto, estos tejidos son afectados de manera temprana por fármacos citotóxicos como el metotrexato, que se acumula en el interior de las células en forma de poliglutamatos, lo que ocasiona un efecto citotóxico a largo plazo.^{5,8,9} Esto aumenta característicamente el riesgo en niños y adultos mayores con ciclos celulares irregulares; otros factores de riesgo son el sexo femenino, afecciones orales previas (candidiasis y herpes simple), administración de fármacos que ocasionan xerostomía (razón de momios 10), como los antidepresivos de todas las clases, calcioantagonistas, antihistamínicos y metildopa, conteo de neutrófilos menor a 4 mil células antes de iniciar el tratamiento (razón de momios 3.9) y los polimorfismos genéticos C677T y A1298C con frecuencia en la población mexicana de 44 y 58%, respectivamente; además de la ausencia de administración complementaria de ácido fólico.^{10,16}

Entre los factores de riesgo deben incluirse los sociales, como el apoyo familiar inadecuado o la limitación en la relación médico-paciente que pueden causar errores en la ingestión del tratamiento, el más común es la administración diaria (cuando la indicación es semanal), como lo ocurrido con nuestra paciente, que se expuso a bajas dosis de manera continua diaria y sin la administración complementaria de folatos.^{17,18}

Las características clínicas son inespecíficas; sin embargo, existen datos clínicos orientadores, como adelgazamiento temprano de la mucosa o acentuación de lesiones orales previas (herpes simple o candidiasis) en pacientes con el antecedente farmacológico y la existencia de úlceras crónicas inespecíficas y superficiales de evolución tórpida, muy dolorosas que dificultan la vía oral y que afectan característicamente el bermellón inferior, los bordes laterales de la lengua y el paladar blando.^{6,19} El diagnóstico diferencial debe incluir estomatitis aftosa recurrente, enfermedades autoinmunitarias, incluidas enfermedades ampollas orales, reacción liquenoide oral, infecciones virales y bacterianas, enfermedad celiaca, agranulocitosis, entre otras.¹⁹ El examen histopatológico no es diagnóstico, porque puede mostrar diversos patrones histológicos poco específicos, como reacción liquenoide, displasia o pseudolinfoma. La biopsia es necesaria para descartar enfermedades immunoampollas, por lo que el examen por inmunofluorescencia es un complemento útil.⁶

En los casos de mucositis orales ocasionadas por metotrexato, la actitud terapéutica más eficaz es la suspensión de éste; sin embargo, se relaciona estrechamente con la regresión rápida de los síntomas de artropatía en caso de artritis reumatoide o artritis psoriásica, por tanto, la disminución paulatina del metotrexato es la actitud más aconsejable.⁶ En nuestra paciente la suspensión de este fármaco de manera aguda no causó recidiva de las artralgias, porque su clase funcional era aceptable. La administración de ácido fólico a dosis de impregnación e infusión durante 48 horas ha revertido rápidamente los síntomas orales junto con la pancitopenia. Entre otros tratamientos administrados están los agentes tópicos conocidos, que únicamente se centran en aliviar los síntomas, como oclusivos (hialuronato de sodio, sucralfato e hidróxido de aluminio), esteroides tópicos, analgésicos orales (enjuagues orales con bencinamida, gel

acuoso de lidocaína, benzocaína o tetracaína) y finalmente los anisépticos tópicos que son poco prescritos debido a su alto efecto contactante.^{6,20}

Hace poco se inició la administración de palifermin, factor de crecimiento de queratinocitos, con buen efecto costo-beneficio, pero efectos secundarios de artralgias, que poco ayudan en estos pacientes con dolor articular crónico.²¹ En nuestra paciente se administró filgrastim, un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para el tratamiento de los efectos por mielotoxicidad y mucositis, con buen resultado general. Un metanálisis reciente, realizado por la colaboración Cochrane, demostró que el factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con mucositis por citostáticos y el allopurinol son los únicos agentes sistémicos capaces de reducir el tiempo de recuperación de manifestaciones orales en pacientes con esquemas quimioterapéuticos (3.5 días menos que con la administración de agentes tópicos); actualmente se evalúa su administración como agentes tópicos para la prevención de mucositis.^{22,23}

Si bien una de las principales causas de estomatitis por metotrexato es iatrogénica, su abordaje debe centrarse en la prevención de alteraciones orales y mejorar el estado inmunológico previo al inicio del tratamiento, cuidados generales de higiene bucal, que incluyen el uso de cepillos de consistencia suave durante el tratamiento, disciplina en el aseo tres veces al día y antes de dormir, visitas frecuentes al estomatólogo, crioterapia con hielo molido o colutorios con agua fría, evitar la ingestión de alcohol y fumar (por adelgazamiento de la mucosa y xerosis)^{20,24} y finalmente la administración complementaria de ácido fólico, que a pesar de que en seguimientos clínicos su administración no es estadísticamente significativa para la prevención de estomatitis por metotrexato, se sigue prescribiendo en la práctica clínica con diversos esquemas terapéuticos que

van desde la administración de una dosis única semanal de 5 mg o dosis semanales divididas de la misma proporción de metotrexato o a tres veces su dosis, todas ellas con inicio 24 horas después de la administración de metotrexato, sin diferencias estadísticas en la respuesta entre los diversos regímenes.^{2,11,12} Asimismo, como parte de la prevención está mejorar el entendimiento en la relación médico-paciente, evaluar la relación costo-beneficio de los tratamientos de control estricto en pacientes con apoyo familiar deficiente o en pacientes ancianos que viven solos.¹⁸

De la misma manera, resalta el escaso interés en este efecto adverso, que si bien es el más común entre las manifestaciones gastrointestinales, no aparece en el seguimiento que debe realizarse en pacientes tratados con estos esquemas de citostáticos a cualquier temporalidad terapéutica.¹ Por tanto, una vez iniciado el tratamiento con metotrexato, el prescriptor indagará su forma de administración y factibles efectos adversos en pacientes a quienes indica esquemas terapéuticos a dosis bajas. Algunas preguntas intencionadamente dirigidas, como: “explíqueme la forma en que tomará el medicamento” o en pacientes ya tratados “¿en las últimas semanas ha tenido dolor en la boca o úlceras orales?” serán la clave preventiva de diversas desavenencias.

REFERENCIAS

1. Callen J, Kulp-Shorten C. Methotrexate. In: Wolverton SE. Comprehensive dermatologic drug therapy. Indianapolis: Expert consult, 2012;169-181.
2. Deeming GMJ, Colling Wood J, Pemberton MN. Methotrexate and oral ulceration. Br Dental J 2005;198:83-85.
3. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002;359:1173-1177.
4. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2014;10:CD000957.
5. Singh PY, Aggarwal A, Misra R, Argawal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. Clin Rheumatol 2007;26:84-87.

6. Kalantzis A, Mashman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. "Oral effects of low-dose methotrexate treatment". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2005;100:52-62.
7. Silva-Pedrazas CH, Leitao-de-Azevedo MN, Torres SR. Oral events related to low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Braz Oral Res* 2010;24:368-373.
8. Oliff A, Bleyerx WA, Poplack DG. Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979;2:225-226.
9. Woolf RT, West SL, Arenas-Hernandez M, Hare N, et al. Methotrexate polyglutamates as a marker of patient compliance and clinical response in psoriasis: a single-centre prospective study. *Br J Dermatol* 2012;167:165-173.
10. Negrin RS. Oral toxicity associated with chemotherapy. In: UpToDate, Drews RE (ed). Waltham: UpToDate, 2013.
11. Endresen GK, Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol* 2001;30:129-134.
12. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833-841.
13. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD008872.
14. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:203-205.
15. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol* 2012;53:1-18.
16. Mena-Ramírez JP, Salazar-Páramo M, Dávalos-Rodríguez IP. Farmacogenómica del metotrexate: estrategia para una terapéutica más individualizada en pacientes con artritis reumatoide. *Gac Méd Méx* 2008;144:449-451.
17. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 2006;156:154-157.
18. Karch AM, Karch FE. A weekly dosage taken daily. *Am J Nurs* 2003;103:64.
19. Troeltzsch M, von-Blohn G, Kriegelstein S, Woodlock T, et al. Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:28-33.
20. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:261-265.
21. Schmitdt E, Thoennissen NH, Rudat A, Bieker R, et al. Use of palifermin for the prevention of high dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol* 2008;19:1644-1649.
22. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD001973.
23. Heina M, Köestler WJ, Raderer M, Steger GG, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 2001;37:1994-2002.
24. Gauray K, Goel RK, Shukla M, Pandey M. Glutamine: a novel approach to chemotherapy-induced toxicity. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012;33:13-20.