



Clínica cotidiana

Neumonitis inducida por metotrexato

Eduardo Esteban-Zubero^{a,*}, Rubén Castejón-Moreno^a, Cristina García-Muro^b,
 Moisés Alejandro Alatorre-Jiménez^c, Carlos Arturo López-García^d, Alejandro Marín-Medina^e

^aServicio de Urgencias. Hospital San Pedro. Logroño. ^bServicio de Pediatría. Hospital San Pedro Logroño. ^cDepartment of Pediatrics. SUNY Downstate. Brooklyn, NY, USA. ^dServicio de Patología. Hospital San José-TecSalud. Monterrey, Nuevo León, México. ^eDepartment of Genetics. Western Biomedical Research Center. Mexican Institute of Social Security. Guadalajara, México.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2019

Aceptado el 6 de febrero de 2020

On-line el 30 de abril de 2020

Palabras clave:

Neumonitis

Metotrexato

Artritis reumatoide

R E S U M E N

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que impide la proliferación celular inhibiendo de forma competitiva la enzima dihidrofolato reductasa; bloquea así la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este compuesto tiene acción antiinflamatoria e inmunomoduladora y es empleado como tratamiento crónico de enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide y psoriasis.

En la literatura se observa que más del 50 % de los pacientes tratados con metotrexato presentarán al menos una reacción adversa; las más frecuentes son cutáneas, gastrointestinales o del sistema nervioso central. No suelen ser graves, pero hasta el 30 % de los pacientes se ven obligados a detener el tratamiento por la toxicidad.

Los efectos secundarios también pueden ser graves y potencialmente mortales; destacan la toxicidad pulmonar, la hepática y las alteraciones hematológicas. Entre las primeras se encuentra la neumonitis por metotrexato.

Realizamos una breve revisión sobre esta infrecuente patología.

© 2020 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

Methotrexate-induced pneumonitis

A B S T R A C T

Methotrexate is an analogue of folic acid that inhibits cell proliferation by competitively inhibiting the enzyme dihydrofolate reductase, thus blocking the conversion of dihydrofolate to tetrahydrofolate. This compound has anti-inflammatory and immunomodulatory action, being used as a chronic treatment of inflammatory diseases, rheumatoid arthritis and psoriasis.

In the literature it is observed that more than 50% of patients treated with methotrexate will present at least one adverse reaction, being the most frequent at the cutaneous, gastrointestinal or central nervous system level. These alterations are usually not serious, but up to 30% of patients are forced to stop treatment secondary to toxicity.

Keywords:

Pneumonitis

Methotrexate

Rheumatoid arthritis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eezubero@gmail.com (E. Esteban-Zubero).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2020.006>

2254-5506 / © 2020 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Side effects may also be serious and life-threatening, highlighting pulmonary toxicity, hepatotoxicity and haematological alterations. Among the first is methotrexate pneumonitis. We are going to make a brief review about this infrequent pathology.

© 2020 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
Published by Ergon Creación, S.A.

Mujer de 75 años de edad, que acude a la consulta de atención primaria por presentar un cuadro de fiebre de hasta 38 °C con tos escasamente productiva y sensación disneica de 5 días de evolución. Por este cuadro se inició tratamiento hace 3 días con levofloxacino (500 mg cada 24 horas), lo que ha generado escasa respuesta.

Como antecedentes personales destaca dislipemia, hipotiroidismo y artritis reumatoide de 6 meses de evolución. Debido a estas patologías está en tratamiento con atorvastatina (20 mg cada 24 horas), levotiroxina (100 mcg cada 24 horas), metotrexato (15 mg semanales) y metilprednisolona (8 mg cada 24 horas).

Durante la exploración física la paciente se encuentra afebril, con una tensión arterial de 85/55 mmHg y una saturación basal con pulsioximetría del 92 %. En la auscultación pulmonar

se perciben crepitantes bibasales con roncus generalizados. No se observa otro tipo de alteraciones en la exploración por aparatos.

Dada la situación, la paciente es derivada a las Urgencias del hospital de referencia para completar estudio.

En dicho centro se realiza una analítica, en la que no se aprecian alteraciones de la hematemetría ni de la fórmula leucocitaria. Solo destaca insuficiencia respiratoria (PaO_2 49 mmHg) y proteína C reactiva de 248 mg/L.

Para completar el estudio, se realiza una radiografía de tórax, que muestra un patrón fibroso bilateral (Fig. 1A).

En la tomografía axial computerizada pulmonar se informa de la existencia de imágenes compatibles con enfermedad pulmonar fibrosante bilateral (Fig. 1B).

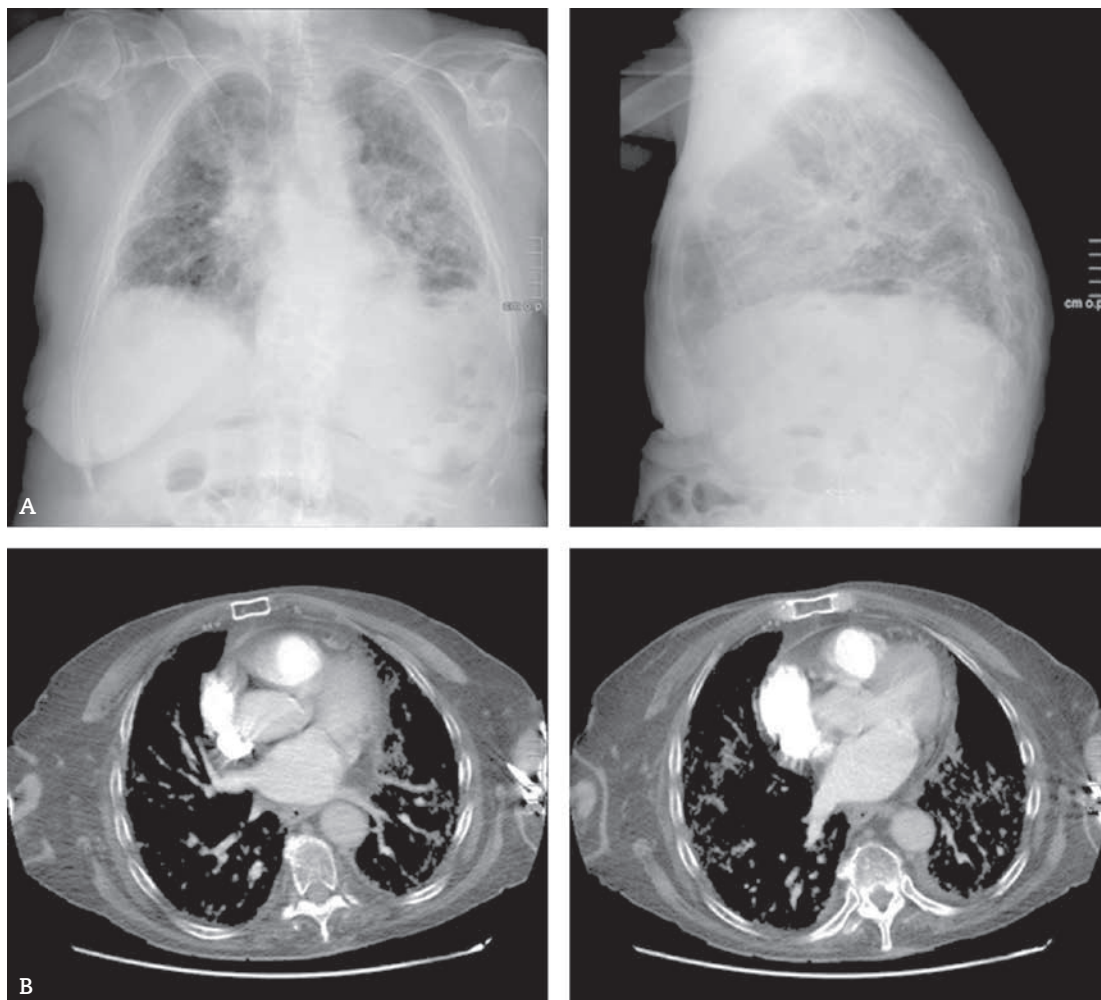


Figura 1 –
A) Radiografía de tórax anteroposterior y lateral que muestra un patrón de fibrosis bilateral.
B) Tomografía axial computerizada (TAC) pulmonar que muestra un patrón compatible con enfermedad pulmonar fibrosante bilateral.

Dada la situación, se inicia tratamiento con corticoterapia endovenosa (metilprednisolona, 60 mg), oxigenoterapia a altos flujos y antibioterapia (ertapenem, 1 g IV) y se decide el ingreso en Neumología.

Se realiza una analítica general en la que no se observan grandes alteraciones con respecto a la previa de Urgencias.

Se realiza una broncoscopia y se toman muestras para lavado broncoalveolar (LBA) y broncoaspirado.

En el estudio anatomopatológico se observa abundante componente inflamatorio mixto (con predominio de polimorfonucleares), macrófagos alveolares, células escamosas de contaminación y células cilíndricas sin atipias.

Con el estudio microbiológico se descartó infección por tuberculosis, micobacterias, hongos, *Legionella*, *Pneumocystis* y virus respiratorios (adenovirus, bocavirus, rinovirus, enterovirus, coronavirus, metapneumovirus, influenza, respiratorio sincitial, parainfluenza).

Así mismo, se realizó el recuento de CD4 y CD8 en el LBA: 53 % y 26 %, respectivamente (cociente CD4/CD8: 2,04).

Durante su estancia en el Servicio de Neumología la paciente sufre un empeoramiento clínico que requiere el ingreso en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI).

Al cabo de 5 días, la paciente fallece.

Comentario

La neumonitis inducida por metotrexato es una rara complicación: incidencia de 1-7 %, que puede resultar mortal en 10 % de los casos¹⁻³.

Se desconocen los mecanismos por los cuales este tratamiento causa estas alteraciones; probablemente, la patogenia sea multifactorial, incluyendo una reacción de hipersensibilidad, un efecto tóxico directo y una resistencia del huésped deteriorada frente a una infección viral adquirida o latente³. Se ha propuesto un mecanismo idiosincrático basado en una reacción de hipersensibilidad mediada por células T (CD4 y CD8) que estimula las células alveolares tipo 2 y produce la liberación de citoquinas, lo que implica un reclutamiento de células inflamatorias que produce alveolitis⁴. Así mismo, se sugiere que la toxicidad pulmonar es independiente de la dosis y de la vía de administración; ningún estudio asevera que la afectación pueda remitir con el cese del tratamiento o que reaparezca si se reiniciase¹.

Su presentación clínica puede ser aguda, subaguda o crónica; la segunda es la más frecuente⁴.

La presentación aguda es generalmente no específica: fiebre, escalofríos, malestar general, tos, disnea y dolor torácico; puede incluso progresar rápidamente a fracaso respiratorio.

Por otro lado, la presentación subaguda se caracteriza por disnea, tos no productiva, fiebre, crepitantes y cianosis; puede progresar a fibrosis pulmonar en el 10 % de los casos⁵.

No hay ninguna prueba diagnóstica específica para esta patología, por lo que en muchas ocasiones el diagnóstico es por exclusión una vez descartadas causas infecciosas⁶. El LBA y la biopsia pulmonar son consideradas la primera opción para establecer el diagnóstico.

En el LBA es típico encontrar predominio de células linfocitarias, incremento de los linfocitos CD4 y de la ratio CD4/CD8, y presencia de células atípicas.

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de Searles y McKendry para la neumonitis por metotrexato⁸.

Criterios mayores
1. Histopatología diagnóstica de neumonitis por hipersensibilidad sin evidencia de patógenos orgánicos
2. Evidencia radiológica de infiltrado intersticial pulmonar o alveolar
3. Hemocultivos y cultivo de esputos negativos para patógenos orgánicos
Criterios menores
1. Disnea de 8 semanas de duración
2. Tos no productiva
3. Saturación de oxígeno $\leq 90\%$ o capacidad de difusión del monóxido de carbono $\leq 70\%$ ajustado a la edad
4. Recuento de leucocitos ≤ 15000 cel/mm ³
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: Criterio mayor 1 o 2+3 con al menos 3 criterios menores
DIAGNÓSTICO: Criterio mayor 2+3 con al menos 3 criterios menores

La histología pulmonar está caracterizada por alveolitis con hiperplasia de células epiteliales y displasia y, en ocasiones, pequeños granulomas e infiltración eosinófila⁵.

Algunos autores sugieren que el LBA puede ser diferente según el tiempo de tratamiento con metotrexato: predominio de polimorfonucleares en los casos de menos de 6 meses (como en nuestro caso) de tratamiento, y linfocitario en los superiores a este periodo. Así mismo, el primero se relaciona con un incremento de la mortalidad⁷.

Con el fin de evitar pruebas invasivas, Searles y McKendry (8) han propuesto un algoritmo diagnóstico basado en la clínica, resultados de laboratorio y radiológicos y la exclusión de infección respiratoria (Tabla 1). A la luz de este estudio, nuestro caso cumple el diagnóstico definitivo de neumonitis por metotrexato.

El tratamiento se basa en la retirada del metotrexato, soporte y corticosteroides (prednisolona 1 mg/kg y reducción de 5 mg por semana)⁴.

En conclusión, la neumonitis por metotrexato es una rara entidad cuyo diagnóstico se basa en la sospecha clínica y por exclusión. Su fisiopatología es incierta: sugiere una base idiosincrática. Se ha postulado un algoritmo diagnóstico sin pruebas específicas, aunque se ha observado una posible relación con las características del LBA que pueden correlacionarse con un peor pronóstico. Son necesarios futuros estudios para conocer mejor esta entidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aronstein BN. Molecular therapeutics: methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum.* 1996; 39: 1951-60.

2. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994; 20: 513-28.
3. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2004; 43: 143-7.
4. Iyyadurai R, Carey RA, Satyendra S. Low-dose methotrexate-induced acute interstitial pneumonitis: Report of two cases from South India and review of literature. *J Family Med Prim Care.* 2016; 5: 875-8.
5. Margagnoni G, Papi V, Aratari A, Triolo L, Papi C. Methotrexate-induced pneumonitis in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010; 4: 211-4.
6. D'Elia T. Methotrexate-induced pneumonitis: heterogeneity of bronchoalveolar lavage and differences between cancer and rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014; 13: 25-33.
7. Pardo A, Barrios R, Gaxiola M, Segura-Valdez L, Carrillo G, Estrada A, Mejía M, Selman M. Increase of lung neutrophils in hypersensitivity pneumonitis is associated with lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1698-704.
8. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol.* 1987; 14: 1164-71.