

Neumonitis Tras Tratamiento con Metotrexato en Paciente con Artritis Psoriásica. A propósito de Un Caso

Reporte de Caso

María Aguado-Agudo¹, Jorge Rodríguez-Sanz¹, Laura Martín-Biel¹, Giuliano Boselli-Oporto² y Manuel Almenara-Blasco³

¹ Servicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet

² Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Miguel Servet

³ Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet

Fecha de recepción del manuscrito: 20/Octubre/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 03/Enero/2023

Fecha de publicación: 02/Febrero/2023

DOI: 10.5281/zenodo.7601092

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—El metotrexato es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antineoplásicas, que se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades dermatológicas y reumatológicas, ejerciendo su función sobre la inhibición de la síntesis del ADN. Como todos los fármacos, puede provocar efectos adversos tóxicos que pueden suponer un riesgo vital para los pacientes. Presentamos un caso de una mujer de 61 años que presentó un cuadro de toxicidad pulmonar tras el uso del fármaco, indicado por su enfermedad reumatológica de base.

Rev Med Clin 2023;7(1):e02022307003

Palabras clave—Pneumonitis, Metotrexato, Artritis psoriásica

Abstract—Pneumonitis After Treatment with Methotrexate in Patient with Psoriatic Arthritis. About a Case

Methotrexate is a drug with anti-inflammatory and antineoplastic properties, which has been used in the treatment of dermatological and rheumatological diseases, exerting its function on the inhibition of DNA synthesis. Like all drugs, it can cause toxic adverse effects that can pose a life risk to patients. We present a case of a 61-year-old woman who presented a picture of pulmonary toxicity after the use of the drug, indicated by her underlying rheumatological disease.

Rev Med Clin 2023;7(1):e02022307003

Keywords—Pneumonitis, Methotrexate, Psoriatic arthritis

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) ha sido y sigue siendo una de las grandes opciones terapéuticas en distintas enfermedades como agente quimioterápico, antirreumático y antipsoriásico, pero como todo fármaco también puede producir efectos adversos tóxicos que incluso pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes. La toxicidad pulmonar por MTX es una complicación aguda y grave que se caracteriza por la aparición de tos seca, disnea y fiebre, con un patrón radiológico de infiltrados intersticiales. La patogenia no está bien definida, pero se cree que se produce a través de la vía de las MAPK. El rápido reconocimiento de esta entidad para iniciar tratamiento lo más precoz posible, resulta fundamental para evitar la progresión hacia daño pulmonar irreversible. El tratamiento con la retirada del fármaco, corticoides a dosis altas y soporte ventilatorio correcto, resultan fundamentales en estos pacientes y se observa una rápida mejoría tras la instauración del mismo.

REPORTE DE CASO

Se trata de una mujer de 61 años con antecedentes de artritis psoriásica (AP) grave en seguimiento por Dermatología, con reacciones urticariales a diversos tratamientos biológicos, por los que se habían suspendido. Previamente al inicio de terapia biológica, se había descartado patología de parénquima pulmonar (Figura 1). Actualmente, en tratamiento con metotrexato inyectado desde hacía 3 semanas. No constan otros antecedentes de interés.



Figura 1: Corte de TC pulmonar en ventana de parénquima, previa al inicio de tratamiento con MTX y con biológicos. Parénquima pulmonar dentro de la normalidad.

Acude a nuestro hospital por disnea de 10 días de evolución hasta hacerse de mínimos esfuerzos, en analítica sanguínea parámetros de inflamación elevados inespecíficos, dímero D negativo. En la radiografía de tórax se observa un engrosamiento de paredes bronquiales difuso, de predominio en bases pulmonares que podría estar en relación con

bronquitis sin evidencia de consolidaciones sobreañadidas. Realizamos TC tórax donde se concluyó: sin evidencia de TEP. Hallazgos compatibles con neumonía intersticial aguda: a valorar neumonía por germen atípico o toxicidad por metotrexato (Figura 2).

Ante estos hallazgos se plantea un posible diagnóstico infeccioso (se trataba de una paciente inmunosuprimida), farmacológico (tratamiento activo con metotrexato) o inflamatorio por progresión autoinmune a nivel pulmonar. Ante estas tres posibilidades diagnósticas, retiramos el metotrexato de inmediato, iniciamos antibioterapia empírica con piperacilina/tazobactam y soltrim y corticoterapia IV a dosis altas, con rápida mejoría en la paciente.

Solicitamos fibrobroncoscopia (FBC) a través de fibrobronoscopio Olympus, con uso de anestesia de lidocaína al 2 % tópica y midazolam 6 mg vía intravenosa (IV), además de fentanilo 0,10mg IV. En la FBC se ven las cuerdas, la tráquea y la carina dentro de la normalidad. No se observan lesiones endobronquiales ni signos de compresión extrínseca. Tras revisión de toda la vía aérea inferior, se realiza lavado broncoalveolar (BAL). El volumen de instilación fue de 150 ml de suero salino fisiológico, se recuperan 70 ml de líquido, que se remite a Microbiología, Anatomía Patológica y Citometría de flujo.

El cultivo y la detección de virus por PCR del BAL fueron negativos, por lo que excluimos el diagnóstico infeccioso. Las citologías; sin evidencias de neoplasia y la citometría de flujo presentó los siguientes resultados: linfocitos T 79.66 % (CD4+ 61.59 %, CD8+ 15.75 %), linfocitos B 2.69 %, granulocitos 0.62 %, eosinófilos 7 %, mastocitos 0.54 % monocitos 8.13 %.

Además, también se realizó antigenuria frente a Neumococo y Legionella en orina, resultados ambos negativos. El estudio de *Mycobacterium tuberculosis* resultó también negativo.

Tras el análisis del BAL, comenzamos a sospechar toxicidad por metotrexato ya que en esta es típico observar una alveolitis linfocitaria con aumento de CD4+ en BAL, estos resultados no son frecuentes en daños pulmonares relacionados con enfermedades del tejido conectivo.

A la semana del ingreso, solicitamos nuevo TC de tórax de control en la que se demostró regresión, prácticamente completa, de las opacidades pulmonares inflamatorias en forma de "vidrio deslustrado" descritas en TAC previo persistiendo, únicamente, tenues opacidades inflamatorias en los segmentos posterobasales de los LLII, tal como se muestra en la Figura 3.

La paciente fue dada de alta tras una semana de tratamiento, con función pulmonar completamente normalizada y manteniendo saturaciones de O₂ basales de 96 %, sin disnea.

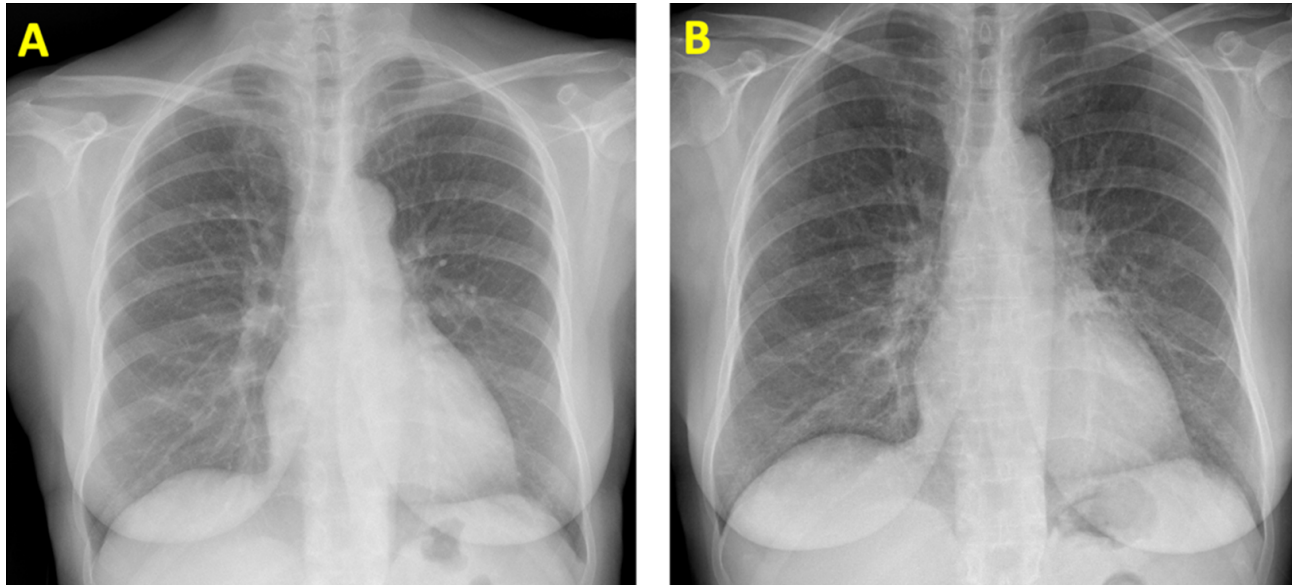


Figura 2: A) Radiografía de tórax previa al inicio de MTX. Sin alteraciones pleuroparenquimatosas agudas. B) Radiografía de tórax tras inicio de tratamiento con MTX, en la que vemos un engrosamiento de paredes bronquiales difuso, de predominio en bases pulmonares.

DISCUSIÓN

La toxicidad pulmonar por MTX es una complicación aguda y grave, se caracteriza por la aparición de tos seca, disnea y fiebre, con patrón radiológico de infiltrado intersticial.¹ El diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), supone un reto diagnóstico para nosotros, ya por la inespecificidad de los contextos clínicos y por la variedad de etiologías de estas enfermedades.²

La EPID es un proceso de reparación después de un daño pulmonar y se caracteriza por el engrosamiento difuso de la pared alveolar, acompañado de una matriz extracelular y una acumulación de células inflamatorias y efectoras. Esta enfermedad se produce como respuesta a múltiples estímulos, y sólo en el 35% de los casos se puede identificar el agente causal. La EPID se puede presentar como parte de enfermedades sistémicas autoinmunes o como una reacción a los fármacos que se utilizan para el control de las mismas.³ A pesar de que sólo el 3% de todas las EPID se relacionan con medicamentos, solo algunos fármacos están relacionados con afectación intersticial pulmonar y son capaces de provocar fibrosis, entre ellos están: amiodarona, bleomicina, ciclofosfamida, labetalol, metotrexato, sulfasalazina y tamoxifeno. Los efectos de estos sobre el pulmón son edema y hemorragia alveolar, neumonía intersticial descamativa, daño alveolar difuso y reacción alveolar tipo proteinosis.^{3,4}

El MTX es un fármaco utilizado como antiinflamatorio y antineoplásico, cuyo mecanismo de acción es inhibir de forma competitiva la dihidrofolato reductasa, enzima que cataliza el paso de ácido fólico a tetrahidrofolato, inhibiendo la síntesis del ADN. Este medicamento se ha usado en el tratamiento de la psoriasis, dermatomiositis, y además, se considera modificador de la enfermedad de la artritis reumatoide (AR). Se empleó por primera vez en 1948 para el control de enfermedades malignas como leucemia infantil y en 1951 para el tratamiento empírico de la AR y la AP, convirtiéndose

dose en los últimos 30 años como el estándar de tratamiento inicial de la AR del adulto.^{2,3}

La toxicidad pulmonar por MTX se describió por primera vez en 1969 en el tratamiento de la leucemia infantil y ocurre durante el periodo de tratamiento, es poco frecuente que ocurra por sobredosis, lo frecuente es que ocurra a dosis habituales. La dosis a la que se inicia el daño pulmonar no se ha podido establecer, por lo que se debe considerar como efecto adverso no dosis-dependiente, probablemente debido a una reacción idiosincrática.⁵ Y es más común cuando éste es administrado por vía oral o intravenosa respecto a cuando son administrados por vía tópica o inhalada, intratecal, intracavitaria o intraarterial.³

Uno de los efectos adversos más graves descritos es la neumonitis intersticial aguda. A pesar de que la toxicidad pulmonar asociada a MTX es rara, se ha estimado una incidencia de 3.9% y una prevalencia de 5.5% pacientes/años expuestos al MTX, y aunque parece mucho más frecuente en casos de tratamiento de la AR que en AP, también se han referido pacientes psoriásicos. Además, hasta un 10% de los casos pueden acabar desarrollando fibrosis pulmonar si no se tratan a tiempo.^{1,2}

El daño pulmonar inducido por MTX no está bien definido, pero los hallazgos de diferentes estudios sugieren que se produce a través de la vía MAPK, incluyendo HSP27.¹ La activación HPS27 puede aumentar la secreción de la IL-8, lo que resulta en una respuesta inflamatoria tal como la neumonitis.⁶⁻⁸

La EPID asociada a MTX suele presentarse de forma aguda o subaguda con tos, disnea, fiebre e infiltrados pulmonares. Es un diagnóstico de exclusión y resulta fundamental hacer la correlación del tiempo de exposición a MTX y el desarrollo de signos y síntomas respiratorios. La asociación

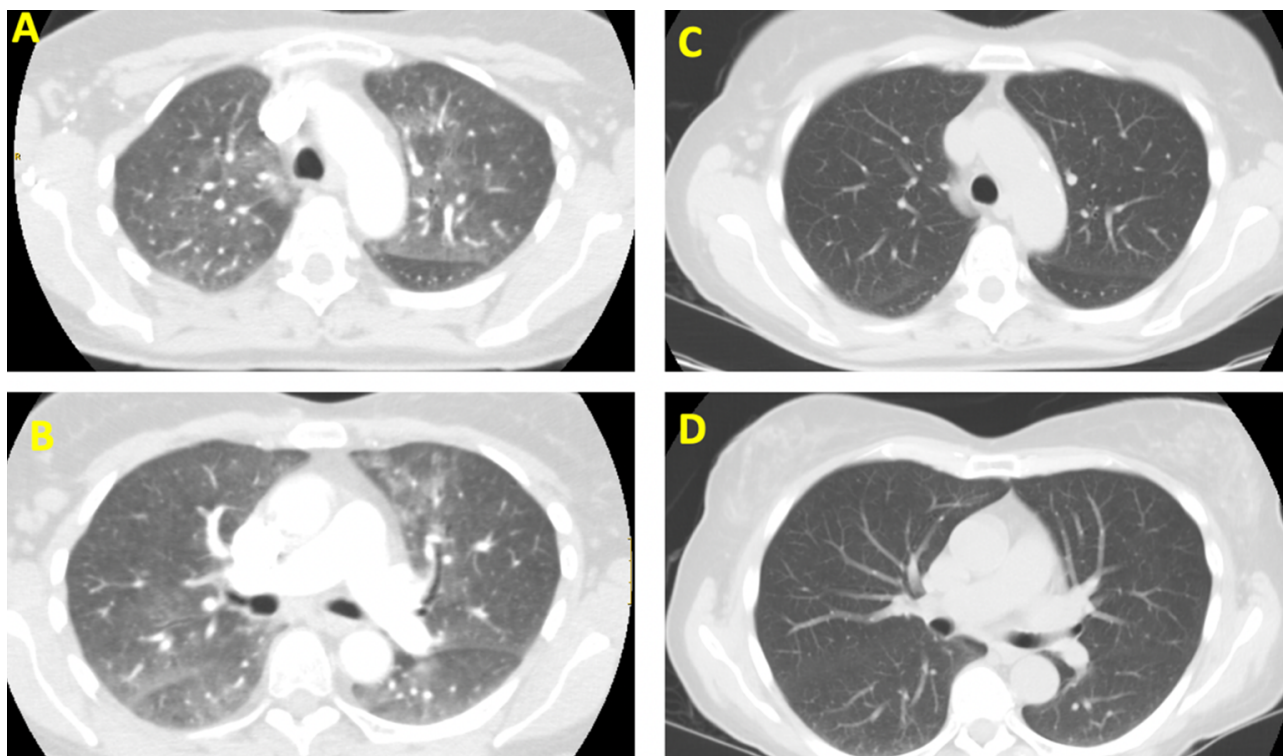


Figura 3: Cortes de TC de tórax en ventana de parénquima pulmonar. Las imágenes A y B muestran el parénquima cuando la paciente acudió a urgencias; compatible con patología intersticial. Las imágenes C y D muestran la resolución de la patología tras instauración de tratamiento correcto (día 7º tras retirar MTX y corticoterapia intravenosa).

cronológica se puede hacer si se tiene una radiografía pulmonar previa al inicio del tratamiento. Si evaluamos la función pulmonar en estos pacientes, la restricción es la alteración pulmonar que predomina en ellos y por ello lo veremos reflejado en la capacidad pulmonar total (CPT), capacidad residual funcional (CFR), volumen de reserva espiratoria (VRE) y volumen residual (VR). Todo ello se debe en gran parte a una reducción de la capacidad de distensión del parénquima pulmonar. Si bien es cierto, que, en algunos casos, se puede manifestar un déficit ventilatorio tipo obstructivo o mixto, pues la alteración puede centrarse en la vía aérea periférica.³

La toxicidad pulmonar inducida por fármacos (metotrexato en este caso, pero también la debida a amiodarona o sulfasalazina), pueden reflejar cualquier tipo de alveolitis ya sea linfocitaria, eosinofílica o neutrofílica, siendo la más frecuente la alveolitis linfocitaria con predominio de CD8+. En el caso del metotrexato se suele observar una alveolitis linfocitaria de predominio T CD4+. Esto es un hecho que nos permite distinguir la toxicidad por MTX, no sólo del resto de fármacos, sino que también nos permite diferenciar entre neumonía asociada a metotrexato (aumento de linfocitos T CD4+) y neumonía asociada a conectivopatías. La presencia de células epiteliales atípicas (hiperplasia de neumocitos tipo 2) señala el establecimiento de fibrosis pulmonar secundaria a MTX. La biopsia pulmonar no siempre está indicada, pero es útil para descartar otras causas de patología pulmonar.^{2,6,9}

Además, en este tipo de pacientes inmunodeprimidos, es importante descartar neumonía por agentes oportunistas, ya que el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos pueden ser idénticos. Se ha demostrado en las infecciones por

Pneumocystis jiroveci, citomegalovirus, *Cryptococcus*, *herpes zoster* y *Nocardia* se han asociado al tratamiento prolongado con MTX.³

Por todo ello, la utilidad diagnóstica del BAL, dentro siempre de un contexto clínico adecuado y sumado a otras pruebas complementarias parece tener un gran valor en la evaluación pulmonar. Por tanto, es de vital importancia considerarla como técnica de gran utilidad en el manejo clínico, además, no es invasiva por lo que es más fácil y tiene menos riesgos para el paciente.²

En un paciente con enfermedad pulmonar preexistente, es recomendable una evaluación de la reserva respiratoria antes de iniciar tratamiento con MTX, para determinar si un paciente podría hacer frente a una posible descompensación en el caso de aparición de neumonitis, dado que la enfermedad pulmonar preexistente es un factor de riesgo para el desarrollo de MTX-neumonitis.¹⁰

El tratamiento de elección aún no está bien definido y hoy en día no existen estudios prospectivos que lo indiquen. Las recomendaciones en caso de sospecha son: descartar etiología infecciosa y mientras tanto iniciar tratamiento antibiótico empírico, retirar el MTX lo más rápido posible, administrar terapia de soporte con oxigenoterapia o ventilación mecánica si la situación lo requiere y, además, glucocorticoides sistémicos a altas dosis (1mg/kg/día). Todo ello favorece la resolución clínica completa, aunque la mortalidad en algunos grupos alcanza el 20%. El pronóstico pulmonar de los pacientes que superan la neumonitis es bueno, con una recu-

peración completa radiológica y funcional en la mayoría de ellos.^{1,11}

Consideramos que es de vital importancia el diagnóstico precoz para evitar la progresión hacia una lesión pulmonar irreversible, con un ajuste rápido del tratamiento ante la mínima sospecha. Si bien es cierto que la neumonitis por MTX lo consideramos un diagnóstico de exclusión, en nuestro caso, tuvo mucha importancia el BAL para poder orientar el caso rápidamente. Creemos que es una gran herramienta complementaria al diagnóstico con mucho potencial para valorar alteraciones en el parénquima pulmonar, más allá de infecciones oportunistas.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en éste trabajo

REFERENCIAS

- [1] Barral, J., Pérez, N., Lombera, L., Salegi, I. (2016). Toxicidad pulmonar tras tratamiento con metotrexato en artritis psoriásica, a propósito de un caso. *Rev OFIL*, 26(2), 131-133.
- [2] Rodríguez Martín, I. Neumonitis secundaria en paciente con conectivopatía: a propósito de un caso. *Toxicidad farmacológica. Reporte de un caso. Ocronos*. 2020;3(5):517
- [3] Guerrero, D. T., Larios, C. L., Pérez, N. H., Bermejo, P. B., Thompson, S. G., Walbey, C. V., Morales-Blanchir, J. E. (2009). Enfermedad intersticial pulmonar asociada a metotrexato. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 68(1), 35-40.
- [4] Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301–326.
- [5] Ordoñez-Guevara JC, Moreno-Gómez F. Metotrexato y toxicidad pulmonar en un paciente con psoriasis. *Reporte de caso. Saltem Scientia Spiritus* 2021; 7(1):108-116
- [6] Rondon F, Mendez O, Spinel N, Ochoa C, Saavedra C, Penaranda E, et al. Methotrexate-induced pulmonary toxicity in psoriatic arthritis (PsA): case presentation and literatura review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(10):1379-84.
- [7] Shidara K, Hoshi D, Inoue E et al (2010) Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IO-RRA. *Mod Rheumatol* 20:280–286
- [8] Kim YJ, Song M, Ryu JC. Inflammation in methotrexate-induced pulmonary toxicity occurs via the p38MAPK pathway. *Toxicology*. 2009;27:183-190.
- [9] Lateef O, Shakoore N, Balk RA (2005) Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 4:723–730. ES64 2085 0123 3403 3058 0276
- [10] Mehta, P., Redhead, G., Nair, A. et al. Can we finally exonerate methotrexate as a factor in causing or exacerbating fibrotic interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis?. *Clin Rheumatol* 41, 2925–2928 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06245-5>
- [11] Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Oct 23;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238. PMID: 31709258; PMCID: PMC6819370.