

Necrosis epidérmica inducida por metotrexato

Methotrexate-induced epidermal necrosis

Carolina Peláez Vélez¹, Vladimir Preciado Román², Enrique Loayza Sánchez²

¹ Médico residente de Dermatología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

² Médico tratante de Dermatología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador



PARA CITAR ESTE ARTÍCULO

Peláez Vélez LC, Preciado Román V, Loayza Sánchez E. Necrosis Epidérmica Inducida por Metotrexato. Rev. Med. UCSG. 2025;25(2).

DOI

<https://doi.org/10.23878/medicina.v25i1.1189>

CORRESPONDENCIA

caropeve22@gmail.com



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

Av. Carlos Julio Arosemena, Km 1,5. Guayaquil, Ecuador
Teléfono: +593 4 3804600
Correo electrónico: revista.medicina@cu.ucsg.edu.ec
Web: www.ucsg.edu.ec



© The Autor(s), 2025

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. To view a copy of this license visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Necrosis epidérmica inducida por metotrexato

Methotrexate-induced epidermal necrosis

Carolina Peláez Vélez¹, Vladimir Preciado Román², Enrique Loayza Sánchez²

¹ Médico residente de Dermatología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

² Médico tratante de Dermatología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente adulto mayor, iletrado, con antecedente de psoriasis; quien acude por lesiones en piel y mucosas tras la administración de una dosis alta de metotrexato por vía venosa. Se evidencio además leucocitopenia y trombocitopenia, con función renal y hepática alteradas; en la biopsia cutánea se demostró atrofia epidérmica con cambio vacuolar de la basal y queratinocitos disqueratóticos, con lo cual se llegó al diagnóstico de una necrosis epidérmica inducida por metotrexato. El paciente evolucionó de manera desfavorable, a pesar del tratamiento hospitalario temprano y falleció al tercer día de su ingreso.

PALABRAS CLAVE

Metotrexato, toxicidad, necrosis epidérmica.

ABSTRACT

We present the case of an elderly, illiterate patient with a history of psoriasis who presented with skin and mucosal lesions after receiving a high dose of methotrexate intravenously. He also had leukopenia and thrombocytopenia, along with impaired renal and hepatic function. A skin biopsy revealed epidermal atrophy with vacuolar degeneration of the basal layer and dyskeratotic keratinocytes, leading to the diagnosis of methotrexate-induced epidermal necrosis. Despite early hospital treatment, the patient's condition worsened, and he died on the third day of hospitalization.

KEYWORDS

Methotrexate, toxicity, epidermal necrosis.

Introducción

El metotrexato es un fármaco antagonista del ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, que resulta en la inhibición de la síntesis de ADN y la proliferación celular (1,2).

Metotrexato es ampliamente utilizado en dosis bajas para el tratamiento de enfermedades reumáticas y dermatosis inflamatorias, y en dosis altas para neoplasias (3,4).

Los efectos adversos incluyen supresión de la médula ósea, disfunción hepática, disfunción renal, malestar gastrointestinal, neurotoxicidad y toxicidad mucocutánea (5,6,7).

La necrosis epidérmica inducida por metotrexato es una reacción adversa rara, que se manifiesta con un desprendimiento cutáneo extenso y lesiones en mucosas, como imitando clínicamente al Síndrome de Steven Jhonson/NET (8,9).

Caso Clínico

Paciente masculino, 80 años, iletrado, con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus y psoriasis tratada con metotrexato por vía subcutánea y de manera irregular.

Acude con familiar quien indicó que 2 semanas atrás, y ante brote de su psoriasis, se le administró una ampolla de 500mg de metotrexato por vía venosa; posterior a lo cual desarrolló lesiones en mucosa oral y lesiones cutáneas dolorosas distribuidas por toda la superficie corporal.

En los exámenes paraclínicos de ingreso se evidenció leucopenia de 270/mm³ con neutropenia de 30 /mm³, plaquetas de 39.000 /mm³, urea: 198 mg/dl, creatinina: 2.88, TGP: 135 UI/l, TGO: 49 UI/l.

Al examen físico se demostró placas eritematosas, anulares, de diversos tamaños, confluyentes, algunas erosionadas y distribuidas en tronco, abdomen y extremidades, nikolsky negativo; epistaxis, mucositis y equimosis a nivel de paladar duro. Además a nivel de piel cabelluda, rostro y espalda placas eritemato descamativas psoriasiformes.

Ante la sospecha de toxicidad por metotrexato, y en conjunto con el servicio de hematología, se inició ácido fólico por vía venosa.

En el examen histopatológico de una lesión erosionada de abdomen se pudo apreciar atrofia epidérmica con cambio vacuolar de la basal y queratinocitos disqueratóticos dispuestos irregularmente.

La biopsia cutánea permitió llegar al diagnóstico de una necrosis epidérmica inducida por metotrexato (MEN).



Figura 1.

A pesar del tratamiento hospitalario temprano, el paciente falleció al tercer día de su ingreso.

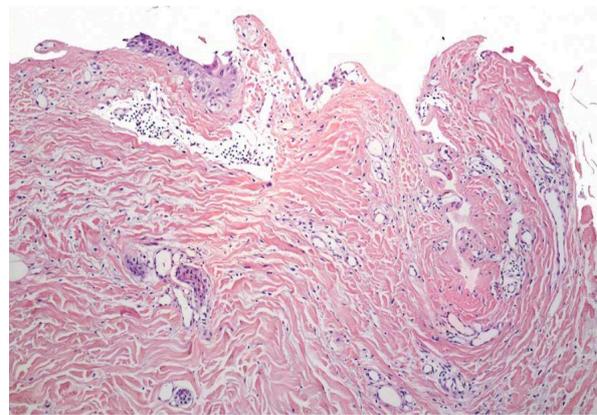


Figura 2.

Discusión

La necrosis epidérmica inducida por metotrexato representa una toxicidad directa del fármaco que induce una distrofia de queratinocitos, fragilidad epidérmica y posterior desarrollo de erosiones cutáneas y úlceras mucosas.

Se describe con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino, con una edad promedio de 65 años, y la psoriasis la enfermedad de base más frecuentemente asociada.

La serie de casos más grande publicada hasta la fecha incluye 24 pacientes.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de necrosis epidérmica tóxica están la edad avanzada, una dosis inicial alta, la falta de suplementación con ácido fólico y enfermedad renal crónica (10).

El primer caso reportado en la literatura fue en 1986, en una paciente de 86 años con psoriasis eritrodérmica y falla renal (11).

El diagnóstico se realiza con la clínica, el antecedente de la administración del fármaco y la biopsia cutánea. Además, se deben solicitar paraclínicos que incluyan biometría, función renal y hepática, y si es posible el nivel plasmático del fármaco; la mielosupresión apoya la toxicidad por metotrexato (12,13).

El tratamiento inmediato debe realizarse con ácido folínico que antagoniza los efectos tóxicos del metotrexato; según los reportes de casos la dosis de 10-25 mg/m²/cada 6 horas/IV induce una mejoría de las lesiones cutáneas en un tiempo más corto y disminuye la mortalidad.

Además se debe mantener una hidratación adecuada para una diuresis de 1-3 ml/kg/hora, y la alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio como medidas preventivas de falla renal.

El factor estimulante de colonias granulocíticas debe ser considerado en pacientes con pancitopenia, neutropenia e infección.

La carboxipeptidasa G2, que provoca la hidrólisis del metotrexato en metabolitos no lesivos, puede asociarse al ácido folínico (14,15).

Conclusión

Presentamos el caso de una reacción adversa rara a metotrexato que incluyó toxicidad mucocutánea, debido a la administración de una dosis alta en un adulto mayor.

Con este caso buscamos además alertar sobre la importancia de explicar al paciente y a sus familiares la dosificación y la administración correcta del metotrexato, sobre todo por la fácil adquisición de este medicamento sin una receta medica, como ocurre en nuestro medio.

Referencias bibliográficas

- Campbell, J. M., Bateman, E., Stephenson, M. D., Bowen, J. M., Keefe, D. M., & Peters, M. D. J. (2016). Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 78(1), 27-39. doi:10.1007/s00280-016-3043-5.
- Solomon, D. H., Glynn, R. J., Karlson, E. W., Lu, F., Corrigan, C., Colls, J., ... Ridker, P. M. (2020). Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate. *Annals of Internal Medicine*, 172(6), 369. doi:10.7326/m19-3369
- Jalandhara, P., & Kaeley, G. (2018). Cutaneous toxicity of oral low-dose methotrexate. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 31(3), 364-366. doi:10.1080/08998280.2018.146303.
- Roma, V. C., & Canha, H. (2014). Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8564-6>.
- Kataria P, Kendre P, Patel A, Tahiliani N, Ikhari S. Methotrexate-Induced Toxic Epidermal Necrolysis: A Rare Case Report and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(10):740-742. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_212_18.
- Akıncı B, Sivis ZÖ, Şahin A, et al. Síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato de la leucemia linfoblástica aguda: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e459-e462.
- Ferrari B, Kogan N, Veira RC, Luna PC, Larralde M, Cuesta MG, Díaz P, Rossi MV, Aloise I. Manifestaciones mucocutáneas de intoxicación por metotrexato [4pp Mucocutaneous manifestations of methotrexate toxicity]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(1):50-53. Spanish. PMID: 29360079.
- A case of methotrexate-induced epidermal necrosis. (2019). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(4), AB152. doi:10.1016/j.jaad.2019.06.568
- Alejandra Tomás V, Nuria Rodríguez G, Ester Moreno A, et al. Methotrexate-induced epidermal necrosis in a child with osteosarcoma. *Deutsche Dermatologische Gesellschaft* 2020.
- Chen, T., Chung, W., Chen, C., Hui, R. C., Huang, Y., Lu, Y., ... Hung, S. (2017). Methotrexate induced epidermal necrosis: A case series of 24 patients. *Journal of American Dermatology*, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.021>.
- Harrison, P. V. (1987). Methotrexate-induced epidermal necrosis, (November 1986), 867-869.
- Delyon, J., Ortonne, N., Benayoun, E., Moroch, J., Wolkenstein, P., Sbidian, E., Chosidow, O. (2015). Low-dose methotrexate-induced skin toxicity: Keratinocyte dystrophy as a histologic marker. *Journal of American Dermatology*, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.015>
- Escobar GF, Cartell A, Ribeiro CK, Bastiani MD. Can a test-dose of methotrexate cause methotrexate-induced epidermal necrosis?. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020;86:70-2.
- Jean L. Bolognia, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerro-ni. *Dermatology*. Elsevier.
- Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab*. 2019;20(9):714-719. doi: 10.2174/1389200220666190806140844. PMID: 31385765.