

“Anafilaxia por metotrexato: a propósito de dos casos.”

Gallardo-Higueras A.^{1,2}, Sobrino-García M.^{1,2}, Moreno-Rodilla E.^{1,2,3}, Macías-Iglesias E.^{1,2,3}, Muñoz-Bellido FJ.^{1,2,3}, Dávila IJ^{1,2,3}.

1. *Servicio de Alergología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España.*
2. *Instituto de investigaciones Biomédicas de Salamanca, IBSAL, Salamanca*
3. *Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.*

Introducción

El metotrexato (MTX) es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, que se utiliza como agente quimioterápico en Oncología, especialmente entre la población pediátrica^{1,2}, para patologías hematológicas³ y traumatológicas. También es ampliamente utilizado en Reumatología⁴, con un amplio y favorable perfil de beneficio-riesgo. Entre sus efectos adversos más comunes destacan la mucositis, la insuficiencia renal⁵ y hepática⁶, junto con la toxicidad neurológica y pulmonar. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad son muy infrecuentes, habiendo sido descritos solo casos aislados en la literatura.^{1,7,8} Por otro lado, no se conoce exactamente el mecanismo de producción de las reacciones, pudiendo aparecer reacciones con un solo primer contacto aparente. Además, la utilidad de las pruebas cutáneas es controvertida, ya que no existe consenso sobre las concentraciones no irritantes. Cuando el metotrexato es el tratamiento de elección, la interrupción del tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad puede suponer un riesgo de progresión de la enfermedad y de incremento de la mortalidad. En este sentido están descritas en la literatura desensibilizaciones con éxito al metotrexato.^{1,9}

Casos clínicos

Presentamos dos casos de anafilaxia por metotrexato estudiados en nuestro Servicio de Alergología en el último año.

CASO 1

Mujer de 47 años de edad, diagnosticada de artritis reumatoide, que estaba recibiendo tratamiento semanal con metotrexato subcutáneo durante 3 meses. En la última

dosis, con un periodo de latencia inferior a 30 minutos, comenzó con prurito palmar, posteriormente generalizado, eritema difuso, dolor abdominal, náuseas, vómitos, sensación de mareo y pérdida de conocimiento de unos segundos de duración. No presentó disnea. Acudió al Servicio de Urgencias donde observaron edema y eritema cutáneos con mantenimiento de las constantes vitales (TA 111/69 mm Hg, Sat O₂ 97%). Le administraron metilprednisolona y dexclorfeniramina por vía intravenosa, con buena respuesta, por lo que recibió el alta unas 4 horas más tarde.

Evaluación alergológica

- Pruebas cutáneas intraepidérmicas (prick) con una batería de alimentos (leche y sus proteínas, huevo y sus proteínas, frutos secos y frutas frescas, leguminosas, cereales, pescados y mariscos) y *Anisakis simplex*: no valorables por dermatografismo.
- IgE total: 75,8 KU/l; IgE específica frente a *Anisakis* y LTP de melocotón: negativa.
- Triptasa basal: 3,8 µg/l.
- Prueba intraepidérmica con metotrexato a 10 mg/ml: negativas.
- Prueba intradérmica (ID) con metotrexato: **negativa** a la dilución 1/1000 y 1/100 y **positiva** a la dilución 1/10 (0,1mg/ml) en lectura inmediata.

CASO 2



Figuras 1. Iconografía de la positividad de las pruebas intradérmicas en el caso 1 y 2 respectivamente.



Niño de 12 años diagnosticado de enfermedad de Crohn desde hacía un año, momento en el que se le prescribió semanalmente metotrexato subcutáneo (15 mg/0,3 ml). Cuando llevaba unos 2 meses de tratamiento, tras administrarse la última dosis del mismo, comenzó, tras un periodo de latencia de apenas 5 minutos, con estornudos, rinorrea e hiperemia conjuntival, prurito generalizado, prurito más intenso en paladar y faringe, con sensación de calor generalizada y lesiones habonosas. En el Servicio de Urgencias observaron lesiones habonosas, con TA 103/65 mm Hg, Sat O₂ 98%, T^a 36,2°C, FC 124/min. Recibió dexclorfeniramina 2mg vía oral, remitiendo las lesiones en unos 15 minutos.

El paciente refería no haber presentado reacciones previas con medicamentos y no había utilizado metotrexato previamente.

Evaluación alergológica

- Pruebas cutáneas intraepidérmicas con batería estándar de aeroalérgenos adaptada a la región: negativas.
- Pruebas cutáneas intraepidérmicas con metotrexato a las concentraciones de 10 mg/ml y 25 mg/ml: negativas.
- Prueba intradérmica con metotrexato para la concentración de 1/100 (0,25mg/ml): **positiva** en lectura inmediata.

Se realizaron pruebas intradérmicas a las concentraciones testadas a los pacientes en 7 sujetos control, que fueron **negativas en todos los casos**, descartando así un posible carácter irritante.

Discusión

Las reacciones de hipersensibilidad al metotrexato son infrecuentes, si bien suponen un desafío desde el punto de vista alergológico^{1,7}. En la mayoría de los pacientes, al igual que en los casos que hemos presentado, las reacciones ocurren después de varias dosis, lo cual sugiere que puedan corresponder a una reacción de hipersensibilidad alérgica específica^{10,11}. Además, el periodo de latencia tan breve entre la administración del metotrexato¹² y las reacciones que hemos descrito, también apoya esta posibilidad. La positividad inmediata de las pruebas intradérmicas es un argumento más a favor de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE¹³. No obstante, también se han descrito reacciones anafilactoides por metotrexato^{14,15,16,17} en la literatura, en las que la reacción se produce tras el primer contacto con el fármaco, y las pruebas cutáneas resultan negativas. Además, hasta la fecha no se descrito IgE específica frente al metotrexato por que no se ha hecho hasta el momento actual.

Hemos realizado una revisión exhaustiva de las reacciones de hipersensibilidad al metotrexato descritas en los últimos 30 años (Tablas 1 y 2). Se trata de casos aislados, sin que se haya descrito una serie de casos.

Referencia	Edad/ Género	Patología	Vía administración	Primera Exposición	Tipo reacción	Pruebas cutáneas	Provocación (reacción)
Klimo et al (1981)	34/Mujer	Osteosarcoma	IV	No	Urticaria	NC	?
Klimo et al (1981)	39/Mujer	Osteosarcoma	IV	No	Urticaria	NC	?
Cohn et al (1993)	52/NC	Cáncer pulmón	IV	No	Anafilaxia	PC(+)	?
Vega et al (1994)	60/Mujer	Cáncer pulmón	IV	No	Anafilaxia	PC(+)	?
Lobelle et al (1995)	2/Varón	Pinealoblastoma	IV	No	Anafilaxia	NR	No
Al-Lamki et al (1995)	2/Mujer	Osteosarcoma	IV	No	Urticaria	NR	Sí (edema periorbitario)
Alkins et al (1996)	30/Varón	Osteosarcoma	IV	Sí	Anafilactoide	NR	No
Alkins et al (1996)	23/Varón	Osteosarcoma	IV	Sí	Anafilactoide	NR	Sí (Exantema maculopapular)
Lluch-Bernal et al (1997)	49/Mujer	Cáncer pulmón	IV	Sí	Anafilaxia	PC(+)	No
Postovsky et al (2000)	16/Varón	Osteosarcoma	IV	Sí	Urticaria	NC	Sí
Devecioglu et al (2000)	9/Varón	Leucemia linfoblástica	IT	No	Anafilaxia	NR	No
MacGinnitie et al (2003)	15/Varón	Leucemia linfoblástica	IV	Sí	Anafilactoide	PC(-)	Sí

Tabla 1

Referencia	Edad/ Género	Patología	Vía administración	Primera Exposición	Tipo reacción	Pruebas cutáneas	Provocación (reacción)
Davis et al (2003)	22/Varón	Osteosarcoma	IV	NC	Anafilaxia	PC (+)	Sí
Straka et al (2004)	34/Mujer	Embarazo ectópico	IM	Sí	Anafilaxia	NR	No
Elkiran et al (2004)	53/Varón	Linfoma 1º del SNC	IT	No	Anafilaxia	NC	No
Kohli et al (2004)	17/Varón	Leucemia linfoblástica	IV	No	Anafilaxia	NC	Sí (urticaria)
Houtman et al (2006)	46/Mujer	Artritis reumatoide	sc	No	Anafilaxia	PC (+)	?
Caldeira et al (2008)	9/Varón	Leucemia linfoblástica	IV	No	Urticaria	NR	Sí
Ozguven et al (2009)	15/Mujer	Osteosarcoma	IV	Sí	Anafilactoide	NR	?
Bouchireb et al (2009)	9/Mujer	Osteosarcoma	IV	No	Anafilaxia	NR	?
Oulego-Eroz et al (2010)	12/Mujer	Osteosarcoma	IV	Sí	Anafilactoide	NR	No
Maya- Epelstein et al (2012)	17/Varón	Leucemia linfática aguda	IV	No	Anafilaxia	NC	No
Marzollo et al (2014)	16/Mujer	Osteosarcoma	IV	No	Anafilaxia	NR	?
Scott et al (2014)	9/Mujer	Osteosarcoma	IV	No	Anafilaxia	NR	No

Tabla 2

En el caso del metotrexato, se está estudiando también la posibilidad de una modificación de la respuesta inmune al metotrexato debida a otros agentes quimioterápicos utilizados concomitantemente^{1,18}, lo que no ocurría en nuestros pacientes, ya que el metotrexato lo recibían en monoterapia. Igualmente, se ha planteado la hipótesis de la síntesis de autoanticuerpos^{1,19} debido a la propia enfermedad de base del paciente, y que éstos provocasen reactividad cruzada con el metotrexato.

Además, se han descrito reacciones de hipersensibilidad de tipo III mediadas por inmunocomplejos; así como reacciones de hipersensibilidad de tipo II mediadas por anticuerpos, como es el caso de anemias hemolíticas autoinmunes inducidas por metotrexato¹.

También planteamos la duda sobre cuando desensibilizar^{1,20} a un paciente que ha sufrido una reacción anafiláctica por metotrexato, a pesar de que ninguno de nuestros dos pacientes lo han requerido. Esto fue debido a que el tratamiento de ambos, no fue considerado un tratamiento de primera línea insustituible; y al cambiarlo por otro, no se alteraba el equilibrio beneficio-riesgo. El uso de este protocolo¹ en tales pacientes debería limitarse a las situaciones en las que no se puede omitir el metotrexato del tratamiento de una neoplasia maligna, sin un riesgo importante para la supervivencia.

Bibliografía

1. Bouchireb K, Dodille A, Ponvert C, Gouraud F, Dubrel M, Brugières L. Management and successful desensitization in methotrexate-induced anaphylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Feb;52(2):295-7. doi: 10.1002/pbc.21742.
2. Postovsky S, Elhasid R, Ben-Barak A, Levin K, Ben Arush MW. Allergic reaction to high-dose methotrexate. *Med Pediatr Oncol*. 2000 Aug;35(2):131-2.
3. Elkiran ET, Altundag K, Aksoy S, Onal IK, Tekuzman G. Systemic anaphylactic reaction following intrathecal administration of methotrexate in adult patient with primary central nervous system lymphoma. *Am J Hematol*. 2004 Apr;75(4):265.
4. Houtman PM, Jansen TL, Blanken R. Anaphylactic reaction in a patient with rheumatoid arthritis: a rare side effect of methotrexate with etanercept as a provoking factor? *J Clin Rheumatol*. 2006 Dec;12(6):321-2.
5. Ozguven AA, Uysal K, Gunes D, Koroglu T, Gurcu O, Olgun N. Delayed renal excretion of methotrexate after a severe anaphylactic reaction to methotrexate in a child with osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Apr;31(4):289-91. doi: 10.1097/MPH.0b013e318199388c.
6. Al-Lamki Z, Thomas E, el-Banna N, Jaffe N. Acute urticaria and hepatitis complicating high-dose methotrexate therapy. *Med Pediatr Oncol*. 1995 Feb;24(2):137-40.
7. Scott JR, Ward DA, Crews KR, Panetta JC, Navid F. Hypersensitivity reaction to high-dose methotrexate and successful rechallenge in a pediatric patient with osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):373-5. doi: 10.1002/pbc.24741. Epub 2013 Aug 19
8. Marzollo A, Bisogno G. Can high dose methotrexate be continued after severe hypersensitivity reaction? *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jun;61(6):1139. doi: 10.1002/pbc.24879. Epub 2013 Nov 21.
9. Maya-Epelstein J, Morales A, Del-Rio-Navarro B, Rosas-Vargas MÁ. [Desensitization protocol to methotrexate. Clinical case]. *Rev Alerg Mex*. 2012 Oct-Dec;59(4):214-7. Spanish.
10. Lluch-Bernal M, Cuesta-Herranz J, De las Heras M, Figueredo E, Umpierrez A, Fernandez M, Novalbos A, Casimiro C, Sastre J. Anaphylactic reaction to methotrexate. *Allergy*. 1997 Nov;52(11):1150-1.
11. Cohn JR, Cohn JB, Fellin F, Cantor R. Systemic anaphylaxis from low dose methotrexate. *Ann Allergy*. 1993 May;70(5):384-5. Review.
12. Lobelle C, López Rivas M, Barreiro J, Rodicio M, Couselo JM. Anaphylactic reaction to high-dose methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol*. 1995 Mar-Apr;12(2):213-4.
13. Vega A, Cabañas R, Contreras J, López Cazaña J, López Serrano C, Pascual C, Martínez Alzamora F. Anaphylaxis to methotrexate: a possible IgE-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Aug;94(2 Pt 1):268-70.
14. Oulego-Erroz I, Maneiro-Freire M, Bouzón-Alejandro M, Vázquez-Donsión M, Couselo JM. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and successful desensitization. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep;55(3):557-9. doi: 10.1002/pbc.22616.
15. Caldeira T, Costa V, Silva I, Oliva T, Norton L. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and re-administration after a successful desensitization. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Mar;25(2):131-4. doi: 10.1080/08880010701885268.
16. MacGinnitie AJ, Walensky LD, Turvey SE, Orange JS, Bonilla FA, Silverman LB, Oettgen H. Management of an anaphylactoid reaction to methotrexate with a stepwise graded challenge. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Oct;14(5):409-11.
17. Alkins SA, Byrd JC, Morgan SK, Ward FT, Weiss RB. Anaphylactoid reactions to methotrexate. *Cancer*. 1996 May 15;77(10):2123-6. Review.
18. Klimo P, Ibrahim E. Anaphylactic reaction to methotrexate used in high doses as an adjuvant treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep*. 1981 Jul-Aug;65(7-8):725.
19. Straka M, Zeringue E, Goldman M. A rare drug reaction to methotrexate after treatment for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 May;103(5 Pt 2):1047-8.
20. Davis KA, Williams P, Walker JC. Successful desensitization to high-dose methotrexate after systemic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Jan;90(1):87-9.