

METOTREXATO EN DERMATOLOGÍA

Methotrexate in Dermatology

Florencio Cortez Franco⁽¹⁾

RESUMEN

El metotrexato es un medicamento utilizado en el tratamiento de la psoriasis, la artritis reumatoide, la dermatomiositis y otras afecciones. Al comienzo fue usado para tratar distintos tipos de cáncer, habiéndose analizado en diferentes investigaciones su perfil farmacológico respecto a su absorción, metabolismo y excreción, y que son considerados en la selección de los pacientes para su uso. Asimismo, aún no son conocidos con precisión los mecanismos de acción que le permiten actuar como inmunosupresor, antiinflamatorio, antimetabolito. Una gran limitación fueron sus efectos colaterales, especialmente el efecto hepatotóxico, que suscitó controversias en cuanto a la necesidad de la biopsia hepática previa y que hoy, con la introducción del estudio de propéptido aminoterminal de procolágeno tipo III, ha dejado de ser usada. El cumplimiento de los protocolos sobre dosis y monitoreo ha permitido que el metotrexato aún constituya una medicación de primera línea, en el tratamiento de formas especiales de psoriasis, de segunda línea en enfermedades ampollares y de tercera línea en dermatitis atópica.

Palabras clave: Metotrexato, Cirrosis hepática, Fibrosis hepática

Dermatol Peru 2007;17(1):35-39

ABSTRACT

Methotrexate is a drug used in the treatment of psoriasis, rheumatoid arthritis, dermatomyositis and other diseases. It was initially used to treat different types of cancer. Its pharmacologic profile with respect to absorption, metabolism and excretion is considered for patients selection. The antiinflammatory, antimetabolic and immunosuppressor mechanisms of action are still not well known. Collateral effects have been limiting, especially the hepatotoxic effect that needed hepatic biopsy, until type III procollagen aminoterminal propeptide study was introduced. Fulfillment and monitoring of dose protocols has allowed methotrexate to constitute a first line drug in special forms of psoriasis, second line drug in blister diseases and third line in atopic dermatitis.

Key words: Methotrexate, Hepatic cirrhosis, Hepatic fibrosis

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) (sinonimia ametofterina, metilaminopterina) es un análogo del ácido fólico. El uso de medicamentos para cáncer marcó una nueva etapa en el uso de medicamentos sistémicos en dermatología, con dosis mucho más altas de las que se usa hoy.

Gubner, en 1951⁽¹⁾, observó la mejoría de las lesiones cutáneas de psoriasis en pacientes con artritis psoriática tratados con aminopterina, que fue reemplazado posteriormente por una molécula más estable, como el metotrexato, ya ampliamente usado en la década del 60, aprobado en 1988⁽²⁾ por la FDA, para su uso en artritis reumatoidea del adulto, y apareciendo guías de tratamiento, en 1972, 1988 y, últimamente, en 1998⁽³⁾.

PROPIEDADES

Su absorción gastrointestinal a dosis normales es buena, pero a dosis altas se absorbe poco⁽⁴⁾. La administración oral consigue concentraciones sanguíneas fiables, que no son altera-

1. Médico dermatólogo, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú

Fecha de recepción: 27 de febrero de 2007

Fecha de aceptación: 14 de marzo de 2007



das por la ingesta de alimentos, en las primeras horas; tras su ingestión, la distribución y captura activa por parte de las células es completa^(4,6).

Atraviesa la barrera hematoencefálica solo en cantidades limitadas. Su unión a proteínas es moderada (50%); se elimina por vía renal en 40% a 90% en forma inalterada; al cabo de cuatro horas, los riñones excretan la porción plasmática y después de 10 a 27 horas, se libera con lentitud, a partir de los tejidos del organismo.

El tiempo para alcanzar la concentración sanguínea máxima es de 1 a 5 horas, por vía oral, y de 30 a 60 minutos, por vía intramuscular.

Entra a la célula por transporte activo y es convertido a poliglutamato por la enzima poliglutamato sintetasa; en esta forma, su acción es múltiple.

Metabolismo

El metabolismo es hepático y mediante dos vías^(7,8):

- 7-hidroxilación por aldehído oxidasa, produciendo el 7hidroximetotrexato, responsable de la nefrotoxicidad.
- Poliglutamación, responsable de la retención antifolato dentro de la célula.

Mecanismo de acción

No está completamente entendido⁽⁹⁾. Se menciona los siguientes mecanismos, aún no totalmente aceptados:

- Unión reversible con la dihidrofolato reductasa, evitando la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato (ácido folínico), actuando en forma específica en la fase S del ciclo de división celular, inhibiendo la síntesis de ADN, ARN, timidatos y proteínas; las células que proliferan rápidamente son afectadas más que las que crecen normalmente.
- Inhibe la aminoimidocarboxiamido-ribonucleótido, aumentando la adenosina, una potente molécula antiinflamatoria.
- Inhibe la metionina sintetasa, reduciendo la 5-adenil metionina, un mediador proinflamatorio.
- Inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, la formación de leucotrienos y las citoquinas IL-1, TNF alfa⁽¹⁰⁾, actuando como antiinflamatorio.
- Inmunosupresor.

Efectos secundarios^(11,12)

Al principio, náuseas y vómitos leves, hasta en 25% de pacientes, y que se inicia desde las 12 horas hasta el tercer día de tratamiento.

El recuento sanguíneo disminuye después de 7 a 14 días de la primera dosis, aumentando el riesgo de sufrir infecciones,

hemorragia, anemia. También, se pueden producir úlceras en boca, labios y ano; pérdida de pelo y erupciones cutáneas, que van desde exantemas a cuadros más severos, como síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica^(13,14).

Otros efectos secundarios posibles son disminución de la función hepática, por fibrosis y cirrosis, disminución de la función renal -más común con altas dosis-, disminución de la función pulmonar, por fibrosis, y disminución de la libido.

Los efectos secundarios son de corta vida y dosis dependientes.

Es teratogénico.

Interacciones farmacológicas⁽¹⁵⁾

- Se une parcialmente a proteínas séricas y su toxicidad aumenta si es desplazado por otros fármacos, como salicilatos, sulfonamidas, sulfonilureas, fenitoína, tetraciclinas, clorofeniramina.
- Los analgésicos y Aines aumentan la toxicidad del metotrexato, así como el alcohol, ciclosporina, antimaláricos y acitretina.

Embarazo y lactancia⁽¹⁶⁾

Cruza la placenta. Es teratogénico, por lo que se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con metotrexato y hasta seis meses (mínimo un mes) después de suspenderlo.

No es mutágeno, pero puede afectar la espermatogénesis. Se recomienda que los hombres eviten la paternidad durante el tratamiento y hasta tres meses después de suspenderlo.

Pasa a la leche materna, en bajas concentraciones.

Monitorización

La evaluación previa y guía de dosis, intervalo y monitoreo son necesarios en su manejo. La evaluación basal debe ser de la función hepática, renal, hemograma completo, radiografía de pulmones. En la primera semana, se debe efectuar evaluación hematológica y mensualmente se llevará a cabo evaluación renal y hepática, hasta la estabilización, y luego cada dos a tres meses.

Sobredosis

Tanto la sobredosificación absoluta como relativa pueden causar toxicidad aguda, con mielosupresión, ulceración mucosa y raramente necrólisis cutánea. Los efectos metabólicos pueden ser evitados con la administración de ácido folínico; se administra folinato de calcio endovenoso, hidratación y alcalinización urinaria, para evitar la precipitación.

Metotrexato y folatos⁽¹⁷⁾

El ácido folínico es utilizado para contrarrestar la toxicidad del metotrexato empleado a dosis altas en neoplasias, con leucovorina como medicamento de 'rescate', porque es usa-



do para rescatar las células normales del cuerpo de los efectos secundarios del metotrexato.

Hay controversia sobre el uso de ácido fólico, de 1 a 5 mg/día o 5 a 25 mg semanal, en la prevención de alteraciones hematológicas y síntomas gastrointestinales.

Biopsia hepática^(18,19)

No hay duda que el metotrexato es hepatotóxico, capaz de causar fibrosis y cirrosis.

A una dosis acumulada menor de 1,5 g la incidencia de cirrosis es baja. Más allá de esta dosis, se debe considerar la realización de una biopsia hepática. La naturaleza aparentemente benigna y reversible de la fibrosis hepática o cirrosis con recuperación en 6 a 12 meses (116 días) de periodo libre del medicamento, ha reducido la necesidad de biopsias hepáticas previas al uso de metotrexato. Hay controversia si la dosis acumulativa influye en la fibrosis o cirrosis.

La biopsia hepática constituía el medio más real y cercano de comprobar el daño hepático; puede ser eliminada en todos los pacientes, si se toma estrictos criterios de inclusión y se usa protocolos de corto tiempo.

La introducción de un análisis sensitivo y específico, como el propéptido aminoterminal de procolágeno tipo III (P III NP)⁽²⁰⁻²²⁾, ha reducido el número de pacientes que requieren biopsias pretratamiento. En un estudio multicéntrico, se dosó PIIINP cada 2 a 3 meses y se efectuó biopsia en aquellos que tenían aumento de los valores pretratamiento o aumento del rango normal en 3 muestras en 12 meses o elevación mayor a 8 ug/L, en dos muestras consecutivas.

INDICACIONES

En cuanto a afecciones no dermatológicas, es empleado en cánceres tipo leucemia linfocítica aguda, cáncer de mama, pulmón, linfoma no Hodgkin, linfosarcoma, a dosis altas con medicación de 'rescate'.

Es conocido inmunosupresor de primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoidea, la artritis crónica juvenil y la artritis psoriática.

El efecto benéfico del antagonista del folato fue observado hace 50 años. Desde entonces, el metotrexato ha sido el tratamiento estándar para formas severas de psoriasis^(2,3,23) y su eficiencia ha sido bien documentada, y, aunque muchos agentes sistémicos alternativos han sido introducidos, el metotrexato se mantiene como uno de los más eficaces medicamentos antipsoriáticos⁽²⁴⁾. Sus indicaciones dermatológicas son:

- Psoriasis con afectación mayor del 20%, que no responda a terapias convencionales.
- Eritrodermia psoriática.

- Artritis psoriática moderada o severa.
- Psoriasis pustular aguda localizada y/o generalizada.
- Psoriasis que compromete áreas corporales que afecten la función normal.
- Escasa respuesta a fototerapia, PUVA y retinoides.

La dosis puede ser de 25 a 30 mg semanal, iniciando con una dosis de prueba de 7,5 a 10 mg semanal o dosis bajas de 7,5 a 15 mg por semana.

Se emplea dosis baja de metotrexato en psoriasis pustular palmoplantar, resistente a otras terapias.

Para evitar llegar a dosis de saturación de 1,5 g de metotrexato, se recomienda terapia rotacional con ciclosporina, acitretina, etc.⁽²⁵⁾

La administración tópica de metotrexato para el tratamiento de psoriasis y desórdenes neoplásicos es restringida por la pobre difusión a través de la capa córnea. La aplicación de métodos de electrodos, aplicando pulsos eléctricos cortos de suficiente voltaje para abrir la permeabilidad de la barrera celular de la superficie cutánea, ha permitido incrementar el transporte transdérmico del metotrexato^(26,27).

Diferentes publicaciones señalan el uso del metotrexato en otras condiciones dermatológicas, no siendo de primera línea. En 1965, Mieshers y Riethmüller comunicaron sobre 10 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con metotrexato, a razón de 2,5 mg por día o 50 mg semanales. Swanson y Schwartz lo usaron por 6 semanas, a dosis de 50 a 75 mg IV semanal. Se ha publicado que dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg por semana mejoran los síntomas generales del LES⁽²⁸⁾.

Hay referencias sobre el uso de metotrexato en lupus cutáneo, cuando no hay respuesta a corticoides u otros tratamientos de primera línea, como antimaláricos o ésta es incompleta. En 1994, Golsdtein y Carey⁽²⁹⁾ publicaron la efectividad de tratamiento con metotrexato en pacientes con LES refractarios a terapia convencional^(30,31).

En algunas entidades, constituye terapia de tercera línea, como en urticaria idiopática crónica⁽³²⁾, a dosis baja de 15 mg/sem, con mejoría a la tercera semana. También, en la vasculitis urticariana, en donde su mecanismo no es bien conocido.

El uso en esclerodermia^(33,34), en casos que la morbilidad y secuelas estéticas lo ameriten, o en las formas extensas donde el uso de corticoides tópicos, calcipotril, imiquimod o UVA no han sido capaces de detener el proceso; en la última década ha ganado atención como una nueva herramienta en enfermedades escleróticas de la piel. En la esclerosis sistémica, mostró ser efectivo en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 29 pacientes adultos, donde el efecto benéfi-



co de dosis baja de metotrexato, 15 mg semanal, fue demostrado en 9 pacientes con morfea extensa; en los niños, hay datos limitados de su uso, asociado a corticoides.

El efecto antiinflamatorio del metotrexato está bien establecido y documentado en varias enfermedades inflamatorias crónicas, como dermatomiositis⁽³⁵⁾, usando una dosis baja semanal, para minimizar los efectos secundarios y optimizar su beneficio terapéutico. En enfermedades ampollares, como el pénfigo⁽³⁶⁾, la alta mortalidad y morbilidad atribuida al metotrexato en la década del 60 e inicios del 70, se debió a las altas dosis empleadas (125 a 420 mg semanal), en combinación con prednisolona. Últimamente, a dosis baja de 10 a 15 mg semanal, podría ser considerado como medicamento adyuvante, si los esquemas establecidos no pueden ser usados.

En el penfigoide^(37,38) se encuentra estudios donde se evalúa la eficacia e inocuidad del metotrexato como monoterapia en pacientes con dicha enfermedad, donde hubo una rápida y persistente respuesta a dosis de 5 a 12,5 mg semanal, sin efectos colaterales.

En dermatitis atópica^(39,40) constituye terapia de tercera línea y se ha usado dosis de 7,5 a 15 mg semanal, con resultados insatisfactorios.

Otras patologías, en donde se lo ha usado en casos aislados, son pitiriasis rubra pilar, *pompholix* palmoplantar, etc.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Relativas

- Cualquier anormalidad de la función renal
- Anormalidad significativa de la función hepática
- Hepatitis activa
- Cirrosis
- Anemia severa, leucopenia, trombocitopenia
- Excesivo consumo de alcohol
- Enfermedades infecciosas activas: tuberculosis, pielonefritis.

Absolutas

- Embarazo
- Lactancia.

DOSIS

- De 0,3 a 0,5 mg/kg, máximo 30 mg semanalmente.
Altas dosis son usadas como quimioterapia, probablemente por el efecto antifolato.

- Dermatológica, hasta 30 mg semanalmente.
- Reumatológica, hasta 15 mg semanalmente.
- Más frecuente, es la dosis única semanal.
- Otros prefieren 3 dosis cada 12 horas, en 24 horas: 8 am, 8 pm y 8 am del día siguiente.

CONCLUSIONES

El metotrexato es una medicación que, después de muchas décadas, aún constituye una alternativa en patologías dermatológicas, como en las diferentes formas de psoriasis en la que es arma de primera línea, por sus costos y porque el temor a sus efectos colaterales, que limitaron antes su uso, hoy han sido superados con pruebas no invasivas, que permiten emplearlo sin biopsias hepáticas previas, siguiendo los protocolos de control y seguimiento que se ha mencionado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gubner R. Effect of aminopterin on epithelial tissues. *Arch Dermatol.* 1983;119:513-24.
2. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:145-56.
3. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:478-85.
4. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:306-18.
5. Wolverton S, Darst M. Fármacos sistémicos. Madrid: Bologna-Jorizzo Rapini, Edición española. 2004:2079-80.
6. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Rediscovering hydronurea: its use in recalcitrant psoriasis. *Int J Dermatol.* 2001;40:530-4.
7. Lennard L. Therapeutic drug monitoring of antimetabolic cytotoxic drugs *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47(2):131-43.
8. Jaroslav C, Jioy G, Martíńková J, Simková M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):147-56.
9. Grosflam J, Weinblatt ME. Methotrexate: mechanism of action, pharmacokinetics, clinical indications and toxicity. *Curr Opin Rheumatol.* 1991;3:363-8.
10. Yamasaki E, Soma Y, Kawa Y, Mizoguchi M. Methotrexate inhibits proliferation and regulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by cultured human umbilical vein endothelial cells. *Br J Dermatol.* 2003;149 (1):30-8.
11. Zachariae H. Methotrexate side-effects. *Br J Dermatol.* 1990;122(s36):127-33.
12. Grills C, Burge S. Methotrexate: Improving safety profile. *Austra J Dermatol.* 2006;47(3):178-81.
13. Harrison PV. Methotrexate-induced epidermal necrosis. *Br J Dermatol.* 1987;116(6):867-9.
14. Blanes M, Silvestre J, Albares M, Pascual JC, Pastor N. Erythema multiforme due to methotrexate reproduced with patch test. *Cont Dermatit.* 2005;52(3):164-5.
15. Burton JL. Drug interactions with methotrexate. *Br J Dermatol.* 1991;24 (3):300-1.
16. Hale E, Pomeranz M. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol.* 2002;41(4):197-203.
17. Salim A, Tan E, Ilchysyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1169-74.
18. Dolan M, Burrows D, Irvine A, Walsh M. The value of a baseline liver biopsy prior to methotrexate treatment. *Br J Dermatol.* 1994;131(6):891-4.
19. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:531-4.



20. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Buijs WCAM, et al. The value of dynamic hepatic scintigraphy and serum aminoterminal propeptide of type III procollagen for early detection of methotrexate induced liver damage in psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 1996;134:481-7.
21. Maurice PDL, Green CA, Tatnall F, Schofield JK, Stott DJ. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol.* 2005;152:451-8.
22. Chalmers RJG, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, Hextall JM, Smith CH, Klaber M, Rogers S. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol.* 2005;152:444-54.
23. Kuijpers AL, van de Kerkhof PC. Risk-benefit assessment of methotrexate in the treatment of severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:27-39.
24. Bhushan K, Saraswat A, Kaur I. Short-term methotrexate therapy in psoriasis: a study of 197 patients. *Int J Dermatol.* 2002;41(7):444-8.
25. van de Kerkhof PCM. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):356-61.
26. Sutton L, Swinehart JM, Cato A, Kaplan AS. A clinical study to determine the efficacy and safety of 1% methotrexate/azone (MAZ) gel applied topically once daily in patients with psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol.* 2001;40:464-7.
27. Eskicirak B, Zemheri E, Cerkezoglu A. The treatment of psoriasis vulgaris: 1% topical methotrexate gel. *Int J Dermatol.* 2006;45(8):965-9.
28. Wong M, Lau CS. Management of systemic lupus erythematosus: a brief update on recent advances APLAR. *J Rheumatol.* 2006;9(4):387-91.
29. Goldstein E, Carey W. Discoid lupus erythematosus: successful treatment with oral methotrexate. *Arch Dermatol.* 1994;130:938-9.
30. Bottomley W, Goodfield MJD. Methotrexate for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1995;133(4):655-6.
31. Wenzel J, Brähler S, Bauer R, Bieber T, Tütting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol.* 2005;153(1):157-62.
32. Gach E, Sabroe RA, y col. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol.* 2001;145(2):340-3.
33. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1013-20.
34. Connolly MK. Scleroderma. *Dermatol Therap.* 2001;14 (2):81-94.
35. Gach E, Sabroe RA, Greaves MW, Black AK. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol.* 2001;145(2):340-3.
36. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2003;149(5):926-37.
37. Wojnarowska F, Kirtschig G, Hight A.S, Venning, Khumalo NP. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):214-21.
38. Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F, et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Ac ad Dermatol.* 1999;40:741-9.
39. Balasubramaniam P, Ilchyshyn A. Successful treatment of severe atopic dermatitis with methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(4):436-7.
40. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):346-51.