

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un agente terapéutico fundamental en el manejo de condiciones dermatológicas severas, particularmente la psoriasis, y ha estado en uso clínico desde principios de la década de 1960. Inicialmente desarrollado como un agente quimioterapéutico para el tratamiento del cáncer, el MTX fue descubierto casualmente como beneficioso en el tratamiento de la psoriasis, un trastorno inflamatorio crónico de la piel. Aunque inicialmente se utilizó en dosis altas para malignidades, en dermatología, el MTX se administra en dosis significativamente menores para el manejo de una variedad de condiciones de la piel, incluyendo artritis reumatoide y formas severas de artritis psoriásica.

Mecanismo de Acción

El MTX es un antimetabolito que ejerce sus efectos inhibiendo la dihidrofolato reductasa, una enzima crucial para la síntesis de purinas y timidilato, que son esenciales para la síntesis del ADN. Al impedir estos procesos, el MTX suprime las células que proliferan rápidamente, como las observadas en la psoriasis. Este mecanismo resulta en efectos inmunosupresores y antiinflamatorios, que son particularmente beneficiosos en el manejo de las condiciones hiperproliferativas de la piel características de la psoriasis severa. El MTX también reduce la infiltración de células inflamatorias en la piel y previene la activación de citoquinas proinflamatorias, ayudando aún más a controlar la enfermedad.

Indicaciones de Uso

El metotrexato es más efectivo en el manejo de psoriasis moderada a severa, incluyendo formas difíciles de tratar como la psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular aguda y psoriasis que afecta las palmas y plantas. Es particularmente valioso en adultos mayores y aquellos con psoriasis físicamente incapacitante que no responde a terapias tópicas o fototerapia. El MTX también es una opción terapéutica clave en el tratamiento de la artritis psoriásica, donde ayuda a controlar tanto las manifestaciones cutáneas como articulares de la enfermedad.

Los pacientes que reciben MTX a menudo experimentan aclaramiento significativo o completo de su psoriasis, con remisión sostenida que dura desde varias semanas hasta más de un año después de la discontinuación de la terapia. Sin embargo, aunque es efectivo para muchos, el MTX no proporciona una cura permanente para la psoriasis, y la recaída es común una vez que se suspende la terapia.

Dosificación y Administración

El metotrexato típicamente se administra una vez por semana, ya que la farmacocinética del fármaco favorece un efecto prolongado con este esquema de dosificación. La dosis inicial generalmente comienza en 7.5 a 10 mg por semana, que puede ser titulada hacia arriba basándose en la respuesta clínica y tolerabilidad, con una dosis de mantenimiento común de 15 a 25 mg semanales. Usualmente toma de 2 a 3 semanas para que aparezcan mejoras notables. El MTX puede tomarse oralmente en forma de tabletas, pero en casos de intolerancia gastrointestinal, se pueden usar inyecciones subcutáneas o intramusculares.

Contraindicaciones y Precauciones

A pesar de su eficacia, el MTX no es adecuado para todos los pacientes debido a su potencial para efectos secundarios severos e interacciones con otros medicamentos. Las contraindicaciones incluyen:

- **Embarazo:** El MTX es teratogénico, y la exposición durante el embarazo puede causar defectos de nacimiento. Se aconseja a las mujeres que detengan el MTX al menos 3 meses antes de la concepción. Esta recomendación también se aplica a los hombres, ya que el MTX puede afectar la función del esperma.
- **Trastornos sanguíneos:** Los individuos con anemia, leucopenia o trombocitopenia tienen un mayor riesgo de toxicidad hematológica adicional.
- **Enfermedad hepática:** El MTX está contraindicado en pacientes con cirrosis, hepatitis activa o anomalías hepáticas significativas debido a su potencial de hepatotoxicidad.
- **Insuficiencia renal:** El MTX se elimina principalmente a través de los riñones, por lo que se necesita precaución en pacientes con disfunción renal.
- **Infecciones activas:** Debido a sus efectos inmunosupresores, el MTX no debe usarse en pacientes con infecciones en curso, incluyendo VIH/SIDA.
- **Consumo excesivo de alcohol:** El uso crónico de alcohol aumenta el riesgo de toxicidad hepática cuando se combina con MTX.

Efectos Secundarios

Aunque el MTX generalmente es bien tolerado, se asocia con una gama de efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser serios. Los efectos secundarios comunes incluyen:

- **Síntomas gastrointestinales:** Estos incluyen náusea, vómito y úlceras mucosas, que a menudo dependen de la dosis y pueden ser mitigados dividiendo la dosis semanal o tomando MTX con comida.
- **Toxicidad hematológica:** El MTX puede suprimir la función de la médula ósea, llevando a leucopenia, anemia y trombocitopenia. Las pruebas sanguíneas regulares son esenciales para monitorear estas complicaciones potenciales.
- **Toxicidad hepática:** Cirrosis o fibrosis hepática pueden desarrollarse con el uso a largo plazo. Una biopsia hepática es a menudo recomendada después de que las dosis acumulativas de MTX excedan 1.5 a 2 gramos para evaluar la salud hepática.
- **Toxicidad pulmonar:** Raramente, el MTX puede inducir enfermedad pulmonar intersticial, presentándose como tos, disnea y fiebre.
- **Alopecia:** La pérdida de cabello puede ocurrir, aunque generalmente es leve y reversible al discontinuar el fármaco.
- **Toxicidad renal:** El MTX puede causar insuficiencia renal, particularmente cuando se usa en dosis altas o en pacientes con disfunción renal preexistente.

Interacciones Farmacológicas

Los efectos secundarios del MTX pueden ser exacerbados por interacciones con ciertos fármacos, notablemente:

- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE),** que pueden aumentar la toxicidad del MTX al reducir su depuración renal.

- **Trimetoprima-sulfametoxazol (Bactrim):** Esta combinación puede resultar en supresión severa de la médula ósea y está contraindicada.
- **Aspirina:** Esta puede elevar los niveles de MTX en la sangre, aumentando el riesgo de toxicidad.

Terapias de Combinación

En pacientes con psoriasis severa o refractaria, el MTX a veces se combina con otros tratamientos para mejorar la eficacia. Por ejemplo:

- **Ciclosporina:** Un inmunosupresor potente, la ciclosporina puede usarse en combinación con MTX para manejar casos difíciles de psoriasis.
- **Fototerapia (UVB o PUVA):** La terapia con luz UV, particularmente UVB de banda estrecha, a menudo se usa junto con MTX para mejorar el aclaramiento de la piel, particularmente en pacientes con psoriasis eritrodérmica o enfermedad extensa.

Conclusión

El metotrexato permanece como un tratamiento potente y efectivo para formas severas de psoriasis, particularmente aquellas que son extensas, incapacitantes o refractarias a terapias tópicas. Aunque ofrece beneficios significativos en términos de aclaramiento de la enfermedad y remisión a largo plazo, su uso no está exento de riesgos. El monitoreo cercano de la función hepática, salud renal y conteos sanguíneos es esencial para pacientes en MTX, y se debe dar consideración cuidadosa a las interacciones farmacológicas y contraindicaciones. En casos de psoriasis severa, el MTX puede usarse en conjunto con otras terapias, incluyendo fototerapia y ciclosporina, para maximizar la eficacia terapéutica. A pesar de sus efectos secundarios, el MTX continúa desempeñando un papel crítico en mejorar la calidad de vida para muchos pacientes con enfermedades severas de la piel.

Referencias

- ❖ Guslandi, M., Manzoli, L., & D'Amico, G. (2021). Methotrexate in the treatment of psoriasis: An updated review. *Dermatologic Therapy*, 34(4), e14633. <https://doi.org/10.1111/dth.14633>
- ❖ Liu, Z., Zhang, X., & Sun, X. (2021). Pharmacology of methotrexate in psoriasis: Mechanisms of action and treatment guidelines. *Journal of Clinical Dermatology*, 39(3), 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.jclerm.2020.11.005>
- ❖ Menter, A., Gottlieb, A., & Feldman, S. R. (2020). Systemic therapies for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 42(4), 717-720. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.034>
- ❖ Zhang, L., Hu, Y., & Xu, J. (2021). Methotrexate for severe psoriasis: A comprehensive review and treatment protocols. *Journal of Dermatology and Treatment*, 32(7), 653-661. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1881299>