

METOTREXATO EN PSORIASIS

(EVALUACION DE DISTINTOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO)

*Jacobo Obadía Serfaly**

*Rigoberto Castellón***

*Jesús López H.****

*Marbella Romero *****

Al igual que para la gran mayoría de los dermatólogos, la psoriasis y su tratamiento ha sido motivo de nuestra preocupación y estudio a través de los años, ya que esta enfermedad, como es sabido, se muestra crónica y caprichosa en su curso y respuesta ante tratamientos generales y locales.

Es cierto que la terapia clásica de tipo general utilizada en la psoriasis ha sido útil y de gran aceptación en el tiempo; también es cierto que la efectividad decrece a medida que nuevas series de tratamiento se repiten en el manejo y control de los pacientes psoriáticos.

Por otro lado, la terapia local ha progresado grandemente en los últimos años no solamente en la purificación de las drogas clásicas y advenimiento de otras, sino también en la adquisición de nuevos vehículos que permiten un tratamiento más cómodo y eficaz en un buen porcentaje de casos; en otros pacientes con lesiones severas, su efectividad tiende a disminuir a través de la evolución de la enfermedad.

* Profesor Asociado de la Cátedra de Dermatología, U . C. V . , Hospital Universitario. Director del Grupo Médico de Dermatología y Cirugía Plástica "Obadía Serfaty".

** Profesor Asistente de la Cátedra de Fisiología, U.C.V., Escuela de Medicina "José M. Vargas". Miembro del Grupo Médico de Dermatología "Obadía Serfaty" (Departamento de Investigación).

*** Miembro del Grupo Médico de Dermatología y Cirugía Plástica "Obadía Serfaty".

**** Miembro del Grupo Médico de Dermatología y Cirugía Plástica "Obadía Serfaty".

Conociendo estos hechos, es justo reconocer la necesidad de seguir las investigaciones desde el punto de vista terapéutico en lo que respecta a la obtención de drogas que muestren efectividad más o menos duradera en aquellos casos rebeldes a la terapéutica general o local clásica y moderna.

En este orden de ideas creemos que el riesgo calculado que se toma al utilizar ciertas drogas modernas se justifica al tener en cuenta ciertos hechos importantes en el estudio de las historias de los pacientes con psoriasis. Entre ellos, la poca mejoría que relatan los mismos con el uso de esquemas de tratamiento clásico de esta enfermedad. El fracaso de estas medidas terapéuticas trae consigo el deterioro emocional de los enfermos, el cual se manifiesta por su falta de fe y poco deseo de colaborar cuando se trata de repetir algún esquema de tratamiento conocido por ellos.

Con la aparición de las drogas antagonistas del ácido fólico se ha abierto un nuevo campo prometedor en el mantenimiento por más tiempo de las mejorías obtenidas con su uso en el tratamiento de la psoriasis.

Creemos de utilidad hacer un breve resumen de los conceptos hasta ahora aceptados con respecto a los antifólicos y sus posibles mecanismos de acción. Como punto de partida de este resumen, comenzaremos con la descripción de algunos aspectos referentes al ácido fólico. En el desarrollo del conocimiento del ácido fólico nos encontramos con múltiples sinonimias: vitamina M, vitamina Bc, factor *Lacto Bacillus Casei*, vitamina B10, etc.

Mitchell y sus colaboradores en 1941 hacen referencia al ácido fólico. Angier y colaboradores en 1946 lo sintetizan. El término químico ácido pteroilglutámico ha sido escogido como el más apropiado, debido a que el ácido fólico en su estructura química posee tres grupos: un anillo pteridil, el ácido para-amino-benzoico y el ácido glutámico.

La actividad del ácido fólico aparentemente ocurre cuando es convertido a un compuesto reducido llamado ácido folínico, factor citrovorum o leucovorin (ácido N5-formil-5, 6, 7, 8 tetrahidroxipteroilglutámico).

En esta formación interviene el D . P . N . H . (difosfo-piridín nucleótido reducido), la vitamina B12 y el ácido ascórbico. Esta conversión se realiza en el hígado, riñón y médula ósea. El ácido folínico interviene en el metabolismo de las nucleo-proteínas, al favorecer la biosíntesis de las purinas y pirimidinas, componentes importantes de los ácidos nucleicos. Por tanto, el factor citrovolum interviene en el crecimiento normal de los tejidos (fundamentalmente aquéllos más proliferativos).

Además, el ácido folínico es un factor coenzimático importante en las reacciones de metilación, en la interconversión de glicina y serina, síntesis de histidina y en otras reacciones metabólicas.

Es sabido que en la psoriasis existe una proliferación acelerada de la epidermis, lo cual trae consigo queratinización anormal. Estos trastornos de la queratinización, según algunos autores, dependen de factores genéticos recesivos. En este incremento de la proliferación celular del epitelio es muy probable que el factor *citrovorum* juegue un papel importante.

Los antimetabolitos más utilizados en el tratamiento de la psoriasis han sido el aminopterín (ácido 4 amino-pteróil-glutámico) y más recientemente el alfa Metopterín o metotrexato, químicamente denominado ácido 4-amino, N-10 metil-pteróil-glutámico. Estos productos probablemente actúan como antagonistas del ácido fólico, debido a su similitud estructural con este último, sustituyéndolo en la vía metabólica, la cual normalmente conduciría a la producción del factor *citrovorum*. Según parece, bloquean la conversión de ácido fólico en folínico. La falta de este factor trae como consecuencia la inadecuada biosíntesis de purinas y/o pirimidinas y por ende, la inhabilidad del organismo para la producción de ácidos nucleicos con el consiguiente decremento en la rata de proliferación epitelial.

Desde los trabajos de Gubner¹, quien usó por primera vez el aminopterín en psoriasis con resultados satisfactorios aunque con una gran incidencia de fenómenos tóxicos debido a las dosis relativamente altas utilizadas, se han publicado trabajos muy completos sobre esta droga en el tratamiento de la psoriasis. Entre estos reportes nos encontramos con los de Rees B. Rees y James H. Bennett, quienes en el año 1955² y posteriormente en el año 1959³ presentan sus experiencias con un gran número de pacientes tratados con aminopterín utilizando diferentes esquemas de dosificación. Los resultados obtenidos por estos autores mostraron un alto porcentaje de buenas respuestas, con disminución notable de las reacciones tóxicas.

Uno de nosotros (J. O. S.), en 1959, tuvo la oportunidad de probar el aminopterín en varios pacientes con resultados halagadores, lo cual nos llevó a mantener en mente este tipo de drogas antifólicas para el tratamiento de casos rebeldes de psoriasis.

A través del tiempo han aparecido múltiples trabajos con respecto al aminopterín y a nuevos antifólicos, entre ellos el metotrexato, sintetizado posteriormente; se han efectuado estudios comparativos entre estas dos drogas demostrándose que a pesar de que el metotrexato es menos efectivo que el aminopterín, las reacciones tóxicas provocadas por el primero son mucho menos frecuentes y más benignas, lo cual lo hace elegible entre ambas drogas.

Por otro lado, se han usado las combinaciones de estas drogas con esteroides (triamcinolona) y se ha observado que estas combinaciones han sido útiles en aquellos casos en los cuales no se habían obtenido buenos

resultados con los antifólicos por separado^{5,6}. El metotrexato ha sido utilizado también por vía parenteral demostrándose una gran efectividad, aunque en algunos casos se relatan ulceraciones en mucosa, trastornos hemáticos e hipersensibilidad a la droga. También en la artritis psoriásica el metotrexato ha sido utilizado con buenos resultados ⁸.

En fin, muchos otros reportes^{9,10,11} soportan la idea de que los antifólicos y en especial el metotrexato, es una droga de gran utilidad en el tratamiento de los casos severos y refractarios, con las precauciones que este tipo de droga supone.

Después de las experiencias prometedoras obtenidas por nosotros con el aminopterín en pasados años y con la aparición del 4-amino N10 pteroilglutámico (metopterín o metotrexato) y en presencia de múltiples casos rebeldes a la terapia habitual y generalmente de larga evolución, comenzamos a ensayar dicha droga, cuyos resultados son los motivos del presente trabajo.

La casuística consta de 46 pacientes, los cuales se clasificaron de acuerdo con la extensión de sus lesiones. (Ver cuadro N°1)

CUADRO N° 1

METOTREXATO EN PSORIASIS

Porcentaje de extensión de las lesiones

<i>25-50</i>	<i>Más del 50</i>	<i>Más del 75</i>
<i>6 casos</i>	<i>14 casos</i>	<i>26 casos</i>
TOTAL DE CASOS 46		

Estos pacientes, antes de iniciar su tratamiento, fueron sometidos a diversos exámenes complementarios: Hematología completa y demás exámenes biohemáticos. Además, se les practicaron pruebas funcionales hepáticas y renales, algunas de las cuales fueron repetidas periódicamente de acuerdo con las series de tratamiento utilizadas.

En la casuística presentada por nosotros, 32 sujetos corresponden al *sexo* masculino y 14 al sexo femenino. La *edad* estuvo comprendida entre los 22 y 55 años, encontrándose el mayor número de enfermos alrededor de los 35 años.

Con respecto al *período de observación*, 12 de estos pacientes fueron seguidos por más o menos cuatro años, y 34 por dos años aproximadamente.

Los controles periódicos se efectuaron cada una o dos semanas durante la administración de la droga. Luego se espaciaron los controles cada cuatro a doce semanas, de acuerdo con la evolución.

Elaboramos dos esquemas fundamentales para el tratamiento de nuestros pacientes, basados en el cuadro clínico y edad de los mismos. El *esquema N° 1* consistió en una tableta de 2,5 mgrs. por día durante diez días consecutivos, una semana de reposo y repetir la serie (dosis total: 50 mgrs. en 27 días). Bajo este régimen fueron tratados 24 pacientes. En el *esquema N° 2* se administraban dos tabletas diarias por siete días, una semana de reposo y luego una tableta por día durante siete días (dosis total: 52,50 mgrs. en 21 días). Con este esquema tratamos 22 pacientes.

En el esquema N° 1 incluimos los pacientes que presentaban lesiones que se extendían, más o menos, al 50% de la superficie corporal y algunos casos más generalizados, pero que entraban en el grupo de los de mayor edad.

En el esquema N° 2 incluimos los pacientes con lesiones extendidas a más del 75% de la superficie corporal.

Resultados

Los resultados obtenidos con esta experiencia se resumen en el Cuadro N°2.

CUADRO NO 2

Porcentaje de Mejoría	Número de pacientes		
75%	12	casos	(26,08%)
50%	21	casos	(45,65%)
25% o menos	13	casos	(28,261%)

TOTAL DE CASOS 46

Bajo este tratamiento, las lesiones evolucionan disminuyendo la descamación y el eritema hacia el fin de la primera semana aproximadamente. Esta atenuación de la sintomatología se acompaña de la disminución paulatina de la infiltración, para luego desaparecer todos los elementos semiológicos característicos de la psoriasis y dejar como secuela manchas hipocrómicas, las cuales se pigmentan a través del tiempo.

Estas mejorías se mantuvieron por tiempo variable. Aproximadamente la tercera parte de los casos mantuvieron su mejoría entre seis y dieciocho meses. Un porcentaje similar se mantiene alrededor de seis meses y el resto generalmente presentan nuevas lesiones antes de este tiempo.

De acuerdo con la extensión de las lesiones aparecidas, fue necesario repetir el esquema original de tratamiento o si estas lesiones eran menos severas (eritema discreto, menor grado de infiltración y descamación) y con menor extensión, lo cual fue lo más frecuente en los casos seguidos por nosotros hasta ahora, ensayamos lo que hemos dado en llamar *Esquema de Recidivas*, el cual utilizamos con dos variantes

- a) Una tableta diaria por una semana. Descansar una semana y luego media tableta diaria por otra semana (dosis total: 26,25 miligramos en 21 días).
- b) Media tableta cada 48 horas por dos semanas (dosis total: 17,5 miligramos en 15 días).

Estas dosis de recidivas las hemos repetido de tiempo en tiempo con éxito en el mantenimiento de la mejoría inicial. La escogencia de estas dosis pequeñas ha sido un intento de encontrar una *dosis mínima, de mantenimiento* que sea capaz de liberar de sus lesiones a los pacientes sin que se produzcan reacciones secundarias desagradables. La investigación en este orden de ideas ha sido la preocupación de la mayoría de los autores que han manejado esta droga en la psoriasis.

En cuanto a reacciones secundarias se refiere, en nuestra experiencia con metotrexato a las dosis establecidas, solamente observamos náuseas y mareos pasajeros, especialmente al comienzo de los tratamientos; estas leves manifestaciones, presentadas en un ínfimo porcentaje de casos, fueron corregidas con medidas sintomáticas, sin necesidad de suspender la droga.

Ultimamente hemos llevado a cabo una nueva experiencia con once pacientes, los cuales tenían más del 75% de la superficie corporal afectada.

En estos pacientes y basándonos en las experiencias halagadoras de múltiples autores^{12,13} hemos utilizado dosis masivas que han correspondido generalmente a 10 tabletas (25 mgrs.) en un solo día y por semana, por dos o tres semanas, reduciendo la dosis paulatinamente al observarse la mejoría del cuadro.

A algunos de estos sujetos le fue suministrada una dosis adicional de mantenimiento de 10 mgrs. semanales en una sola toma, por un período aproximado de cuatro semanas posteriores al tratamiento inicial.

Los datos referentes a esta última casuística se detallan a continuación. Con respecto al sexo: 8 del sexo masculino y 3 del sexo femenino. La edad promedio: 35 años. La duración del tratamiento : 8 a 10 semanas. Período de observación: año y medio. Controles periódicos: semanales y bisemanales, dependiendo del caso.

Los resultados de la evaluación fueron constatados siguiendo la regla general de porcentajes de mejoría. En cinco de estos pacientes se observó un 100% de mejoría de sus lesiones; en el resto de los casos se observó una mejoría entre el 50 y 75% de las lesiones presentes antes del tratamiento.

Con respecto a las reacciones secundarias, podemos reportar que fueron de menor cuantía en un 25% de los casos.

Resumen y conclusiones

Es evidente que las medidas generales y locales utilizadas en el psoriasis benefician a un gran porcentaje de pacientes; sin embargo, existe un grupo de casos que por su severidad y los trastornos emocionales que traen consigo, ameritan el empleo de ciertas medidas terapéuticas, las cuales se justifican aunque entrañen ciertos grados de riesgos. Estos últimos se evitan casi totalmente con una buena evaluación clínica, de la cual dependerá la escogencia del esquema de tratamiento, así como efectuando controles periódicos.

Del análisis de los resultados obtenidos en nuestra experiencia podemos concluir que con los tratamientos a dosis masivas, puestos en boga en los últimos años, se ha logrado igualar y en muchas ocasiones superar los resultados satisfactorios previamente conseguidos por nosotros con los esquemas expuestos al comienzo de este trabajo ¹⁴. Los resultados beneficiosos con las dosis masivas se observan más rápidamente y la duración en la mejoría es aproximadamente similar a la obtenida con los esquemas ya nombrados. Por estos hechos preferimos esta última forma de tratamiento, por resultar más cómoda para el paciente y más práctica para el médico tratante.

Este método de tratamiento lo creemos de gran utilidad en los pacientes jóvenes en buen estado de salud y cuando presentan una gran parte de la superficie corporal afectada.

Consideramos que los resultados logrados bajo este tipo de terapia muestran un panorama optimista para nuevas y más numerosas experiencias en beneficio de los pacientes afectados de esta entidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Gubner, R.: "Effect of «Aminopterin» on Epithelial Tissues". A.M.A. Arch. Dermat. Syph. 64: 688. Dec. 1951.
2. Rees B. Rees; James H. Bennett; Warren L. Bostick: "Aminopterin for Psoriasis". A.M.A. Arch. Dermat. 72: 2: 133-143. August 1955.
3. Rees B. Rees; James H. Bennett: "Further observations on aminopterin for psoriasis". J. Invest. Dermat. 32: 1: 61-66. January 1959.
4. Rees B. Rees; James H. Bennett: "Methotrexate vs. Aminopterin for Psoriasis". Arch. Dermat. Vol. 83, N° 6. June 1961.
5. William L. Dobes: "Use of folic acid antagonist and steroids in treatment of psoriasis". South. M. J. 56: 187-192. February 1963.
6. E. A. Strakosch: "Study of folic acid antagonist in treatment of psoriasis". (Aminopterin vs. Methotrexate vs. Aminopterin and a corticosteroid.) Dermatológica 126: 259-267. 1963.
7. E. J. Van Scott; R. Auerbach; G. D. Weistein: "Parenteral Methotrexate en psoriasis". Arch. Dermat. 89: 550-556. April 1964.
8. Roger L. Black; William M. O'Brien et col.: "Methotrexate therapy in psoriasis. Arthritis. Double blind study on 21 patients". J. A. M. A. 189: 743-747. September 7, 1964.
9. Rudolf L. Baer; Victor H. Witten: "Psoriasis. A discussion of selected aspects". Year Book of Dermatology, 1961-1962.
10. G. A. Hunter: "The use of methotrexate in the treatment of psoriasis". Australian Journal of Dermatology. Vol. VI, N° 4. December 1962.
11. Soto, J. M.: "Antimetabolitos en psoriasis". Arch. Hosp. Vargas. VIII, 3-4: 131-142. 1966.
12. Roenigk, H; Haserick, J.; Curtis, G.: "Methotrexate for psoriasis: Preliminary report". Cleveland Clin. Quart. 23: 211-215. Oct. 1965.
13. Lamar Callaway, J.; Me Afee, W.; Finlayson, R.: "Management of psoriasis using Methotrexate orally in a single weekly dose". South M. J. , 59: 424-426. April 1966.
14. Obadía S., Jacobo; Castellón, Rigoberto; Alarcón, Carlos J.: "Metotrexato en psoriasis". Trabajo presentado ante el V Congreso Colombiano de Dermatología. Diciembre de 1965.