

FARMACOLOGIA DEL METOTREXATE INDICACIONES EN PSORIASIS

Dra. Eneida Cedeño B.*

Dra. Erika Páez C.*

Dr. Eduardo Weiss C.**

Cedeño B E, Páez C E, Weiss C E. **Farmacología del metotrexate. Indicaciones en psoriasis.** Derm Venez 1993; 31: 85-90.

RESUMEN

Se comenta la farmacología del metotrexate: mecanismo de acción, absorción, excreción, bases bioquímicas y farmacológicas, para su uso en psoriasis. Debido a que su uso en dermatología es cada vez más frecuen-

te, los dermatólogos necesitan familiarizarse con esta droga potencialmente letal.

SUMMARY

The pharmacology of methotrexate is discussed in terms of the mechanism of action, excretion, and biochemical and pharmacological factors related to its use in psoriasis. Since its use in dermatology is increasingly frequent, dermatologists should be familiar with this potentially lethal drug.

INTRODUCCION

El efecto antiproliferativo de los antagonistas del ácido fólico ha sido utilizado en el tratamiento de enfermedades malignas desde 1953 y en el tratamiento de psoriasis desde 1958.¹

El metotrexate es el agente quimioterapéutico más comúnmente usado por los dermatólogos para el tratamiento no sólo de psoriasis sino también de otras enfermedades como: pitiriasis rubra pilaris, sarcoidosis, dermatomiositis y enfermedades linfoproliferativas incluyendo piti-

riasis liquenoide y varioliforme aguda, papulosis linfomatoidea y linfoma cutáneo de células T.¹

Esta droga fue aceptada por la F.S.A. en el año 1971 para su uso en el tratamiento de la psoriasis severa recalcitrante; sin embargo en los últimos años se ha venido observando un descenso gradual de su uso por varias razones: advenimiento de la fotoquimioterapia (PUVA), incremento en el uso de Goeckerman, reportes de una baja pero real incidencia de toxicidad hepática y el desarrollo de nuevas drogas como los retinoides orales. No obstante, aún permanece como la droga mejor y más usada en el tratamiento sistémico de la psoriasis severa y sirve como modelo de comparación para nuevas terapéuticas sistémicas.

MECANISMO DE ACCION

El ácido fólico es un factor esencial en la dieta cuya forma circulante es la N 5 metiltetrahidrofolato (FH 4), que es absorbido directamente a través del tracto gastrointestinal y rápidamente transformado en el plasma en ácido ptroglutámico o N 5 formil (FH 4), también llamado leucovorín, ácido fólico o factor citrovorum.

Existen muchos sitios metabólicos donde los antagonistas del ácido fólico pueden actuar, pero la enzima dihidrofolato reductasa es el sitio de acción primario.

El metotrexate o ametofterina es un ácido orgánico bicarboxilado, con un peso molecular de 450 daltons,

* Residente del postgrado de dermatología. Instituto de Biomedicina.

** Adjunto del servicio de dermatología. Instituto de Biomedicina.

carga negativa a pH neutro y con liposolubilidad limitada,^{2,3} es activamente transportado dentro de las células, excepto a altas concentraciones (> de 10 $\mu\text{mol/l}$), cuando los mecanismos de transporte activo están saturados y predomina la difusión pasiva. Una vez dentro de la célula, se une competitivamente a la dihidrofolato reductasa (DFHR), única enzima capaz de catalizar la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato,⁴ que es la forma activa. La continua renovación del N 5,10 metil (FH 4) proporciona los fragmentos de carbono para que la timidilato sintetasa pueda convertir el 2 de oxiuridilato a timidilato el cual es necesario para la síntesis de ADN.⁵ Además en el interior de la célula se agregan residuos glutamílicos a la molécula mediante la acción de la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Dado que los poliglutamatos no atraviesan la membrana celular o lo hacen con dificultad, y se disocian más lentamente, este proceso actúa como mecanismo de atrapamiento y puede explicar la prolongada retención del metotrexate en el tejido hepático.

El conocimiento de estos eventos permite apreciar la base lógica del uso de timidina o leucovorina (N5 formil FH 4, ácido folínico) en el "rescate" de células normales de la toxicidad causada por drogas como el metotrexate. La leucovorina es una coenzima de folato totalmente reducida, metabólicamente funcional, lo que le permite funcionar directamente sin necesidad de ser reducida por la dihidrofolato reductasa en la biosíntesis de las purinas; por otra parte, la timidina puede ser convertida en timidilato por la timidinaquinasa, y suministrar el precursor necesario para la síntesis de ADN.⁶

Los antagonistas del ácido fólico eliminan células durante la fase S del ciclo celular e incluso hace más lenta la entrada de las células en la fase S, además inhiben la síntesis de ARN y de proteínas y su citotóxica se ha calificado de "autolimitante".⁵

ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION

El metotrexate se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal a dosis de 0,1 mg/Kg, pero dosis mayores se absorben incompletamente;⁵ por vía intramuscular parece ser más rápida y completa, alcanza niveles pico dos horas después de su administración. Sin embargo, grandes variaciones individuales pueden observarse en la farmacocinética del metotrexate después de su administración endovenosa.

Aproximadamente el 70% del metotrexate se liga a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina.³ Del 50 al 90% de la droga es excretada sin cambios por la orina en 48 horas, principalmente en las primeras 8 horas. Su solubilidad en la orina es directamente proporcional al pH urinario; precipita en orinas ácidas a concentraciones de 2 por 10 mol/L o mayores, pero a un pH de 7 su solubilidad es de 10 veces mayor. La alcalinización de la orina puede retardar su absorción y promover su eliminación. La mayor parte de la droga excretada en bilis es reabsorbida en la mucosa intestinal y sólo 1-2% es excretada por vía fecal.

BASES BIOQUIMICAS Y FARMACOLOGICAS PARA SU USO EN PSORIASIS

La fisiopatología de la psoriasis está caracterizada por un incremento y rápida proliferación de las células

epidérmicas. Las células psoriáticas se reproducen cada 36 horas, un tiempo 8 veces menor que la célula normal (311 horas). El número de células en la epidermis psoriática es el doble del encontrado en la epidermis normal.

Hay 6 veces más células psoriáticas proliferativas en la fase S susceptibles a la acción del metotrexate comparada con la piel normal. La producción celular excesiva y rápida es un "blanco adecuado" para las formas terapéuticas que pueden interferir farmacológicamente con los procesos proliferativos.¹

El metotrexate actúa directamente sobre la proliferación de células epidérmicas psoriáticas más que en otros sitios del cuerpo. Después de una dosis sistémica de metotrexate, la síntesis de ADN y la actividad mitótica de las células epidérmicas cesa abruptamente.⁷

INDICACIONES DEL METOTREXATE

El uso de tratamiento sistémico debe ser individualizado, tomando en cuenta la severidad de la enfermedad, grado de incapacidad, condiciones generales y psicológicas del paciente, falta de respuesta a la terapia tópica. La selección de pacientes para terapia con metotrexate es basada sobre indicaciones relativas a la severidad de la psoriasis (ver Tabla N° 1) y contraindicaciones de la droga (ver Tabla N° 2).

TABLA N°1

INDICACION DE METOTREXATE EN PSORIASIS

- * Psoriasis severa recalcitrante y extensa (> 30% de la superficie corporal)
- * Eritrodermia psoriática
- * Artritis psoriática
- * Psoriasis pustular aguda tipo Von Zumbusch's
- * Psoriasis pustular localizada
- * Psoriasis severa, con incapacidad física, lesiones desfigurantes, afectación psíquica marcada que comprometa socio-económicamente la vida del paciente.

TABLA N° 2
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS DEL METOTREXATE

- * Anormalidades significativas en la función renal
- * Anormalidades significativas en la función hepática
- * Embarazo o lactancia (contraindicación absoluta)
- * Hepatitis activa o reciente
- * Cirrosis
- * Anemia severa, leucopenia, trombocitopenia
- * Alcoholismo
- * Enfermedades infecciosas activas (TBC, pielonefritis)
- * Evidencias de síndrome de inmunodeficiencias
- * Desconfianza por parte del paciente.

ESQUEMAS DE DOSIFICACION

En 1971 se propuso el régimen de la triple dosis, basado en la cinética de la célula psoriática;^{8, 9} el cual consiste en administrar el metotrexate vía oral, cada 12 horas, por tres dosis para lograr el efecto farmacológico durante el período de 36 horas del rápido ciclo psoriático.

Los niveles sanguíneos y la duración de la inhibición de la síntesis de ADN en las células psoriáticas dura de 6 hasta 14 horas después de la administración de dosis clínicamente útiles.⁷

El esquema se inicia con una tableta de 2,5 mg cada 12 horas por tres dosis/VO/semanal (7,5 mg/semanal). En las siguientes semanas se aumenta o disminuye a dosis de 2,5 mg (1 tab), de acuerdo a la efectividad y tolerancia. El rango utilizado es generalmente de 7,5 a 25 mg/ sem, ocasionalmente algunos pacientes necesitan dosis por encima de 35 mg;^{1,10} cuando se administra por vía IM o EV oscilan entre 7,5-50 mg por semana. La droga debe ser reducida tan pronto como sea posible ya que su uso prolongado puede producir daño en el tejido hepático.

EVALUACION DEL PACIENTE CON METOTREXATE

Previo al inicio con metotrexate debe realizarse una cuidadosa historia clínica que determine si existe algún antecedente de enfermedad renal o hepática y/o factores de riesgo (alcoholismo, exposición al arsénico, diabetes mellitus). Un examen físico minucioso para descartar hepatomegalia o signos de cirrosis. Debido a que el metotrexate es excretado por la orina, debe realizarse una adecuada evaluación de la función renal que incluya depuración de creatinina, sobretodo en pacientes

ancianos donde esta tiende a ser baja. Con relación a la evaluación hepática no sólo se debe evaluar las pruebas de función hepática, ya que desafortunadamente no predicen la presencia de enfermedad, sino que también una biopsia hepática previa al tratamiento sería lo ideal (ver Tabla N° 3).

Durante la terapia de mantenimiento, se deben realizar estudios hematológicos que incluyan hematólogía completa y recuento plaquetario, no solo al inicio sino también semanal, ya que la leucopenia máxima ocurre una semana después de la administración de la droga.^{11,12} En caso de leucopenia debe disminuirse o descontinuarse temporalmente el tratamiento.^{1, 10}

Las pruebas de función hepática deben repetirse cada tres o cuatro semanas, pasada una semana después de la dosis anterior, ya que en los primeros tres días después de su administración pueden encontrarse valores elevados. Si aparecen anomalías significativas debe ser suspendido por una o dos semanas y exámenes controles deben ser repetidos; de persistir anomalías, debe considerarse la biopsia hepática¹⁰ (ver Tabla N° 4).

TABLA N° 3
EVALUACION PRETRATAMIENTO EN LA TERAPIA CON METOTREXATE

- 1.- Historia clínica y examen físico
- 2.- Exámenes de laboratorio
 - * Contaje de glóbulos rojos, blancos y plaquetas
 - * Funcionalismo renal: examen de ' orina, Urea y creatinina Depuración de creatinina
 - * Funcionalismo hepático: Transaminasas Fosfatasa alcalina
- 3.- Rx de Tórax
- 4.- Biopsia hepática
- 5.- Prueba de embarazo

TABLA N° 4

MONITOREO NECESARIO EN TERAPIA CON METOTREXATE

- 1.-Contaje de leucocitos y plaquetas (cada 1-4/sem)
- 2.-Hemoglobina, ex. de orina, creatinina sérica, funcionalismo hepático (cada 3-4/sem)
- 3.-Rx de tórax (anual)
- 4.-Biopsia hepática (cada 1-1,5 gr de dosis acumulada)

Cuando la biopsia es usada para seguir a los pacientes, la interpretación de los resultados y su comparación es muy importante para decidir si se mantiene o no la terapia. Los cambios patológicos a nivel hepático relacionados al metotrexate están clasificados en la Tabla N° 7.

Un método no invasivo para evaluar la fibrosis hepática es la determinación de los niveles séricos del pro-péptido amino terminal del procolágeno tipo III. Este análisis no es específico para el hígado, pero podría reducir el número de biopsias hepáticas en tratamiento con metotrexate, cuando sus niveles son normales.^{13,14}

En pacientes con alto riesgo de SIDA la determinación de anticuerpos contra) HIV debería ser considerada, debido al potencial aumento inmunosupresor, que conlleva a un mayor riesgo de infecciones oportunistas.¹⁰

TOXICIDAD

El aspecto más difícil de su uso es lo concerniente a su toxicidad hepática potencial.¹² En vista de esto, la Academia Americana de Dermatología recomienda que se realice biopsia hepática al inicio de la terapia, considerando el radio riesgo/ beneficio. En relación a este procedimiento existen algunas excepciones que deben ser consideradas (ver Tabla N° 5).

Basados en los datos de aceptación general, el riesgo de cirrosis es relativamente bajo cuando la dosis total está por debajo de 1,5 gr. Por lo que se recomienda que después de cada 1,5 gr de dosis acumulada de metotrexate, dos semanas más tarde de la última dosis, se practique la biopsia hepática. Se deben realizar biopsias más frecuentes, cada 1 gr de dosis acumulada, cuando existe uno o más factores de riesgo de hepatotoxicidad (ver Tabla N° 6).^{1,4,10}

TABLA N° 5

CONTRAINDICACIONES PARA BIOPSIA HEPATICA INICIAL

- * Pacientes de edad avanzada
- * Obesidad marcada
- * Enfermedad aguda como psoriasis pustular
- * Contraindicaciones médicas: Insuficiencia cardíaca
PT y PTT prolongado
- * Terapia corta con metotrexate

TABLA N° 6

FACTORES DE RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

- * Dosis acumulada de metotrexate
- * Antecedentes de ingesta de alcohol
- * Antecedente de enfermedad hepática
- * Alteraciones de las pruebas de función hepática
- * Diabetes mellitus
- * Obesidad
- * Disminución de la función hepática
- * Exposición significativa a drogas hepatotóxicas

TABLA N° 7

CLASIFICACION DE LOS CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS A NIVEL HEPATICO RELACIONADOS AL TRATAMIENTO CON METOTREXATE

- | | |
|------------|--|
| Grado I: | Normal, leve infiltrado graso, leve infiltración portal. |
| Grado II: | Cambios moderados a severos del grado 1. |
| Grado III: | A. Fibrosis leve
B. Fibrosis moderada a severa |
| Grado IV: | Cirrosis |

Si el resultado de la biopsia hepática es grado 1 o II el tratamiento puede continuarse; en pacientes grado II A. puede continuarse, pero hay que repetir la biopsia a los 6 meses; en pacientes grado III B y IV el tratamiento debe ser suspendido.^{4,10,12} La cirrosis que ocurre en pacientes con metotrexate parece regresar o permanecer sin cambios cuando el medicamento es descontinuado.¹⁵

ALTERACIONES ADVERSAS DEL METOTREXATE A DOSIS ANTIPSORIATICAS

Los efectos secundarios producidos por el metotrexate (ver Tabla N° 8) están relacionados con las dosis y son rápidamente acumulativos.^{1,4,10,15}

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las drogas que interactúan con el metotrexate (MTX) son mencionadas en la Tabla N° 9.

SOBREDOSIS

El leucovorín cálcico (factor citovorinum o ácido folínico) es un antídoto contra los efectos hematológicos tóxicos del metotrexate. Ambos compiten por los receptores de membrana, y no se produce el rescate celular hasta que la concentración de leucovorín y metotrexate es similar.⁴

En general el leucovorín se inicia entre 6 a 8 horas de la administración de metotrexate y se continúa por 24 a 72 horas después. Las dosis son de 10 a 15 mg/m² de sc, y debe administrarse por vía parenteral. Las dosis subsiguientes se indican cada 6 horas ya sea por vía oral o parenteral, de acuerdo a tolerancia del paciente.^{4,10}

Los niveles de metotrexate deben medirse cada 12 a 24 horas y el leucovorín continuarse hasta que la concentración de metotrexate sea menor de 0,01 uM.¹⁰

TABLA N° 8	
EFFECTOS SECUNDARIOS DEL METOTREXATE	
* Generales:	Cefalea, fiebre, escalofríos, fatiga
* Piel:	Prurito, dolor, urticaria, alopecia leve reversible, equimosis, ulceraciones de lesiones psoriáticas, reactivación de respuesta fototóxica
* Sanguíneas:	Depresión de médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia
* Gastrointestinal:	Estomatitis aftosa, náuseas, diarreas, vómitos, enteritis anorexia, hepatotoxicidad, faringitis,
* Genitourinario:	Azoemia, hematuria microscópica, cistitis, oligospermia transitoria, espermatogénesis anormal, oogénesis defectuosa, teratogénesis, desajuste menstrual, nefropatía.
* Neurológico:	Cefalea, vértigo, somnolencia, visión borrosa, depresión

TABLA N° 9	
DROGAS QUE INTERACTUAN CON EL MTX	
Mecanismo	Drogas
Disminución de la eliminación renal del MTX	Nefrotóxicas Salicilatos Afines
Aumentan efectos tóxicos del MTX	TMP-sulfa Etanol Fenilbutazona
Reducción de la secreción tubular	Salicilatos Sulfonamidas Probenecid Cefalotina Penicilinas Colchicina Salicilatos
Desplazamiento del MTX unido a proteínas plasm.	Pobeneceid Barbitúricos Fenitoínas Probenecid
Acumulación intracelular de MTX	Dipiridamol Retinoides
Hepatotoxicidad	

En caso de sobredosis masiva la alcalinización de la orina puede ser necesaria para prevenir la precipitación del metotrexate, sus metabolitos o ambos en los túbulos renales.

COMBINACIONES TERAPEUTICAS ANTIPSORIATICAS

Lo recomendado es la monoterapia con metotrexate, y luego de suspendido ofrecer otras modalidades

terapéuticas. Sin embargo ha sido combinado con UVB, PUYA, y en pacientes con psoriasis pustulosa severa con retinoides y cohicina.¹

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Weinstein GD. Chemotherapy for psoriasis. In: Dermatologic clinics. Guest ed Saunders Company. 1984; 2(3): 431-8.
- 2.- Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, et al. The pharmacology and clinical use of methotrexate. N Engl J Med. 1983; 309: 1094-104.
- 3.- Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate. New applicatoins of an old drugs. Cancer. 1978; 41: 3651.
- 4.- Oslen E. Tha pharmacology of methotrexate. J Am Acad Dematol. 1991; 25: 306-18.
- 5.- Calabresi P, Parks RE jr. Agentes citostáticos y drogas inmunosupresoras. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, et al, eds. as base farmacológicas de la terapéutica. 7ma. ed. New York. MacMillan. 1987: pp. 1201-5.
- 6.- Van Scott EJ, Auerbach R, Weinstein GD. Parenteral methotrexate in psoriasis. Arch Dermatol. 1964; 89: 550-6.
- 7.- Weinstein GD, Goldfaden G, Frost P. Methotrexate: Mechanism of accctions on DNA syntesis in psoriasis. Arch Dermatol. 1991; 104: 236-43.
- 8.- Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis: a new therapeutic schedulec. Arch Dermatol. 1971; 103: 3388.
- 9.- Soto JM, Murguey G. Terapia de la psoriasis. En: Soto JM, Rondón LA. Terapética dermatológica. Caracas: Disinlimed. 1989; pp. 174-5.
- 10.- Roenicgk HH jr, Auerbach R, Maibach HI, et al. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. J Am Acad Dermatol. 1988. 19: 145-56.
- 11.- Shupac JI, Webster GF. Pancytopenia following low-dose oral methotrexate for psoriasis. Jama. 1988. 259: 35946.
- 12.- Wolverton S. Continuining medical education: Monitoring for adverse effects from systemic drugs used in dermatology. J Am Acad Dermatol. 1992; 26: 661-79.
- 13.- Resteli J, Sogaard H, Oikarineu A, et al. Aminotermial propeptide of type III procollagen in methotrexate induced liver fibrosis and cirrhosis. Br J Dermatol. 1988: 119(3): 321-5.
- 14.- Zacharias H, Sogaard H, Heickendorff L. Serum aminoterminal propeptide of type III. A non-invasive test for liver fibrogenesis in methotrexate-treated psoriatics. Acta Derm Venezol. 1989: 69: 241-4.
- 15.- Roenigk HH, Auerbach JH, Maibach HI, et al. Methotrexate guidelines revised. J Am Acad Dermatol. 1982. 6: 145-52.

COMENTARIO

OTRO FRACASO FUTUROLOGICO

Dr. Dante Borelli

Ernst F. Schilling, farmacéutico, La Paz, Bolivia.

ALGO SOBRE COCA

Eco Médico, Revista Médico-Científica publicada por E. Merck AG, Darmstadt, Alemania. N° 4, 1964.

“... Hoy se procura cada vez más sustituir la cocaína por nuevos productos químicos, a fin de evitar su empleo abusivo como estupefaciente. De todos modos, la cocaína y por ello la coca, apenas tienen hoy importancia decisiva como drogas, pues en la mayoría de los casos se pueden sustituir ya por otros anestésicos. El cultivo del arbusto se ha restringido mucho, cada vez más, de modo que en un próximo futuro habrá desaparecido en absoluto del mercado esta interesante droga”

Artículo publicado hace 29 años.