



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina**

**Año 2022  
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Metotrexate tópico: sistemas de transporte para su eficaz absorción cutánea y reemplazo de su uso sistémico en adultos con psoriasis leve a moderada: una revisión sistemática**

**Topical methotrexate: transportation systems for its appropriate skin absorption and replace of systemic use in adults with mild to moderate psoriasis: a systematic review**

**Alumno:**

*Stefanny Marrion Alvares de Jesus  
Stefannymarrion.alvaresdejesus@alumnos.uai.edu.ar  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad Abierta Interamericana*

**Tutor:**

*Giorgina Pardo  
Giorginajulita.pardo@uai.edu.ar  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad Abierta Interamericana*

# Metotrexate tópico: sistemas de transporte para su eficaz absorción cutánea y reemplazo de su uso sistémico en adultos con psoriasis leve a moderada: una revisión sistemática

## Topical methotrexate: transportation systems for its appropriate skin absorption and replace of systemic use in adults with mild to moderate psoriasis: a systematic review

*Autores: Alvares S, Pardo G.*

### Resumen

**Introducción:** La Psoriasis es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica de la piel, que cursa con brotes y remisiones y que afecta a 1-3% de la población. Clínicamente se caracteriza por placas eritematosas con escamas adherentes, generalmente bien delimitadas, con predilección en cuero cabelludo y superficies extensoras de los miembros. El tratamiento se realiza con agentes tópicos como corticoesteroides de mediana y alta potencia, análogos de vitamina D, queratolíticos y, en casos moderados a severos, terapia sistémica con DMARDs (Drogas AntiReumáticas Modificadoras de la Enfermedad) como el Metotrexato, y terapias biológicas como inhibidores de factor de necrosis tumoral, entre otros. Sin embargo, la terapia sistémica así como posee elevada eficacia, su potencial para generar efectos adversos y toxicidad también lo es. Por ello, la administración epidérmica de metotrexato puede ser una opción para evitar la toxicidad del metotrexato sistémico. Se han desarrollado nuevos métodos para aumentar la difusión del fármaco por vía epidérmica, dificultada por su alto peso molecular que genera una difusión pasiva limitada a través de la piel, y por el grosor de la placa psoriásica. **Material y métodos:** Revisión sistemática. Esta investigación se realizó por medio de lectura y análisis en las bases de datos electrónicas de PubMed buscando información necesaria para identificar y comparar los principales tratamientos tópicos de psoriasis leve a moderada en pacientes adultos. **Resultados:** A partir de la estrategia de búsqueda se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos de PubMed que permitió encontrar 222 artículos relacionados con el tema "topical methotrexate" AND "psoriasis", publicados en los últimos 10 años. Se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión para extracción de los artículos más relevantes, seleccionándose 37 artículos. **Conclusión:** Los análisis de las investigaciones previas surgieron buena eficacia del tratamiento con metotrexato por vía tópica, teniendo una mayor aceptabilidad y una mayor adhesión, debido a aumento de la tolerabilidad y mejor manejo de la enfermedad, siendo que la administración del metotrexato por vía epidérmica es más sencilla y el tiempo de tratamiento disminuye considerablemente. Sin embargo, todavía son necesarias más investigaciones y aplicaciones in vitro e in vivo para confirmar la seguridad y eficacia de este nuevo enfoque terapéutico.

**Palabras Clave:** psoriasis, topical methotrexate, treatment, nanocarriers, efficacy

### Abstract

**Background:** Psoriasis is a chronic inflammatory systemic disease of the skin that occurs with outbreaks and remissions, affecting 1-3% of the population. It is clinically characterized by well-demarcated, red, scaly adherent plaques with a predilection for the scalp and extensor surfaces of the limbs. Treatment is performed with topical agents including moderate-high potency corticosteroids, vitamin D analogs, keratolytic agents and, in moderate-severe cases, systemic therapy with DMARDs (Disease- Modifying AntiRheumatic Drugs) such as Methotrexate, and biological therapies such as tumor necrosis factor inhibitors, among others. However, even with high efficacy, prolonged use of systemic therapy has the potential to generate adverse effects and toxicity. Thus, epidermal administration of methotrexate may be an option to avoid systemic methotrexate toxicity. New methods have been developed to increase drug diffusion through the epidermis, for the passive diffusion through the skin is limited due to its high molecular weight and depending on the thickness of the psoriatic plaque. **Material and methods:** Systematic review. This research was carried out by reading and analyzing the electronic databases of PubMed trying to find the necessary information to identify and compare the main topical treatments for mild to moderate psoriasis in adult patients. **Results:** Based on the search strategy, an exhaustive search was carried out in the PubMed database, which allowed us to find 222 articles related to the topic "topical methotrexate" AND "psoriasis", published in the last 10 years. The inclusion and exclusion criteria were used to extract the most relevant articles, 37 articles were selected. **Conclusion:** The analysis of previous investigations suggest a good efficacy of topical treatment with methotrexate, having more acceptability and adherence due to increased tolerability and better management of the disease, since the administration of methotrexate by epidermal route is simpler and the treatment time decreases considerably. However, more research in vitro and in vivo is still needed to confirm the safety and efficacy of this new therapeutic approach.

**Keywords:** psoriasis, topical methotrexate, treatment, nanocarriers, efficacy.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, la Psoriasis ha alcanzado gran relevancia en la Dermatología. Epidemiológicamente afecta a más del 3% de la población mundial. Es una dermatosis con diversas asociaciones y repercusión sistémica, caracterizada por autoinflamación con componente autoinmune, de evolución crónica, con hiperqueratosis y alteración en la barrera epidérmica (1,2). Su causa es multifactorial, combinando factores de predisposición poligénicos y desencadenantes externos (medioambiente, infecciones, traumatismos, drogas) e internos (estrés, enfermedades de base). Puede ser localizada o afectar toda la superficie corporal, incluyendo cuero cabelludo, región genital y, excepcionalmente mucosa oral. Es frecuente la artropatía y el compromiso ungueal. Las lesiones son eritemato-descamativas, observándose a la histología células inflamatorias y neovascularización, resultado de un proceso de hiperproliferación epidérmica con diferenciación incompleta de queratinocitos. Síntomas como prurito, dolor y sangrado pueden estar presentes. Puede asociarse a otras enfermedades, como enfermedad inflamatoria intestinal, hidradenitis supurativa crónica, síndrome metabólico y artritis. (1–3). Se puede clasificar en función del grado de compromiso (leve, moderada y severa) a través de escalas clínicas como el Score de PASI (Índice de Severidad por Área de Psoriasis), el cual analiza el eritema, la escama y el espesor de las lesiones. Otra escala utilizada es el DLQI (Índice de Calidad de Vida) que evalúa subjetivamente la afectación psicosocial, ya que la psoriasis suele repercutir de manera negativa generando alteraciones en las tareas cotidianas y calidad de vida del paciente. De acuerdo a la edad de inicio de la enfermedad se la clasifica en Ps tipo 1 (de inicio temprano, antes de los 40 años) y Ps tipo 2 (de inicio tardío, luego de los 40 años). Por último, según la presentación clínica, observamos las formas Vulgar o en placas (más frecuente, 90% de los casos) (4,5), Gutata, Invertida, Artropática, Pustulosa y Eritrodérmica. En resumen, la Psoriasis es una enfermedad muy prevalente y discutida en la rama de la Dermatología, con constantes actualizaciones, lo cual deriva en un enfoque con nuevas terapias y reformulaciones de medicamentos para tratar esta enfermedad.

Con relación al tratamiento, sabemos que al ser la psoriasis una enfermedad crónica, requiere de tratamientos a largo plazo, y la elección de los mismos va a depender de distintos factores, como el grado de severidad y la presencia de comorbilidades. Del total de pacientes diagnosticados con psoriasis, casi el 80% sufre enfermedad leve a moderada, utilizándose en estos casos tratamientos tópicos con corticoides en monodroga o en asociaciones o como coadyuvantes, pero que a largo plazo alteran el sistema inmunológico y endocrino del paciente, provocando alteraciones cutáneas y disminuyendo su eficacia a lo largo del tratamiento. Las asociaciones suelen ser a análogos de la vitamina D, inhibidores de calcineurina, ácido salicílico, coaltar o radiación ultravioleta (UVB y PUVA) entre otros (3,5,6). En casos más graves o ante falta de respuesta, el metotrexate es el

fármaco de primera elección debido a su facilidad de acceso y administración. Se trata de un antimetabolito, antagonista del ácido fólico, con actividad antineoplásica que tiene efecto antiinflamatorio y disminuye la actividad de los queratinocitos. Se administra por vía oral o parenteral y suele tener respuestas muy favorables, pero tiene un efecto tóxico elevado cuando es utilizado por largos períodos o cuando se administra a altas dosis. Es así que la administración sistémica puede causar efectos secundarios gastrointestinales, supresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, cirrosis, alteraciones respiratorias como neumopatías, resultando en el abandono del tratamiento por parte de los pacientes.(3,5)

El metotrexate administrado por vía tópica disminuye el score de psoriasis, pero muy levemente ya que la difusión pasiva es limitada, basándose esto en sus propiedades fisicoquímicas como la hidrofiliidad, por su alto peso molecular y la ionización a pH fisiológico que dificulta la penetración del fármaco a través de la capa basal de la piel (7,8). El avance en los estudios de los nanotransportadores como sistemas que involucran el metotrexate, como el nanogel, niosomas, liposomas, transferosomas, etosomas y otros transportadores como las partículas de oro, por ejemplo, viene siendo muy investigado con el fin de facilitar el pasaje del fármaco por las capas más superficiales de la piel y alcanzar las capas más profundas (figura 1) (9–11). Por fin, el uso del metotrexate por vía tópica sería un gran aliado en el tratamiento por diversas ventajas, como la de evitar el metabolismo hepático del fármaco disminuyendo así los cuadros de toxicidad; dosis menores del fármaco; mejor adhesión por parte del paciente; tratamiento no invasivo y de fácil aplicación; todo esto genera mayor eficacia y ausencia de efectos adversos existentes en su vía convencional.(12,13).

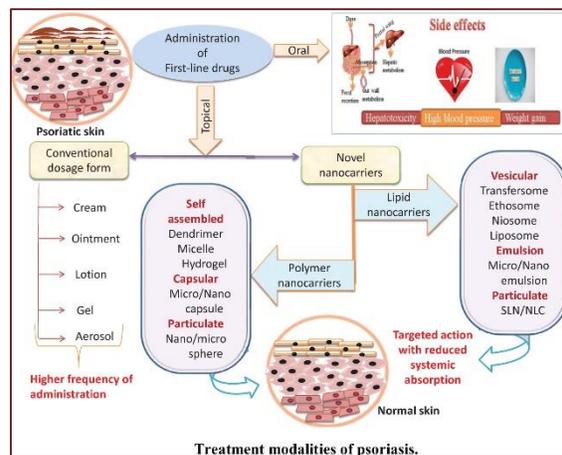


Figura 1: distintas modalidades de tratamiento para Psoriasis

## MATERIALES Y MÉTODOS

El artículo se trata de una revisión sistemática.

### Estrategia de búsqueda bibliográfica

Esta revisión sistemática se realizó utilizando la bases de datos PubMed para la búsqueda de artículos con los temas relacionados a los tratamientos tópicos de psoriasis en pacientes adultos, con filtro de publicación de 10 años, sin restricción del idioma, utilizando los descriptores: (topicalmethotrexate), (psoriasis) agregando el término booleano "AND".

### Datos recolectados

Después de una búsqueda exhaustiva en la base de datos de PubMed, fueron seleccionados los artículos que tenían en su tema, abstract y conclusión la información más relevante con el tema del uso tópico del metotrexate y sus nuevas reformulaciones a partir de distintos transportadores transdérmicos. Se utilizaron como herramienta de búsqueda los criterios de inclusión, exclusión (ver tabla 1 y 2) y distintas variables. Luego, fueron extraídos y guardados en el Zotero para un mejor análisis y visualización de los resultados para la realización de esta revisión sistemática.

### Criterios de elegibilidad

Se seleccionaron los artículos que tenían pacientes con distintos grados de severidad de psoriasis, con restricción de tiempo de publicación y de edad de los pacientes. Sin restricción de idioma y distintos diseños de estudios. La tabla 1 muestra los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión
Pacientes adultos entre los 30 y 70 años.
Artículos publicados en los últimos 10 años.
Terapias tópicas
Estadios de enfermedad (leve a moderado)
Diversos tipos de diseños de estudios. (artículos de revisión, revisión de literatura, artículos con abordaje experimentales)
Metotrexate tópico
Pacientes en tratamiento con corticoterapia a largo plazo

Tabla 1 criterios de inclusión

Se analizaron título, abstract, introducción y conclusión de cada artículo para evaluar el cumplimiento de los criterios de inclusión.

### Criterios de exclusión

Tabla 2 muestra los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión
Pacientes pediátricos
Pacientes embarazadas
Pacientes con terapias sistémicas
Asociación con otras enfermedades
Respuestas a terapias biológicas
Formas raras de psoriasis
Pacientes con HIV u otras enfermedades inmunosupresoras
Pacientes con psoriasis severa

Tabla 2 criterios de exclusión.

### Ámbito del estudio

Ámbito universitario.

## RESULTADOS

A partir de la estrategia de búsqueda se realizó una búsqueda exhaustiva en la base de datos del PubMed que permitió encontrar 222 artículos relacionados con el tema "topicalmethotrexate" AND "psoriasis", publicados en los últimos 10 años. Se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión para extracción de los artículos más relevantes, seleccionándose 46 artículos, de los cuales 9 fueron descartados por no tener sus artículos completos disponibles de manera gratuita.

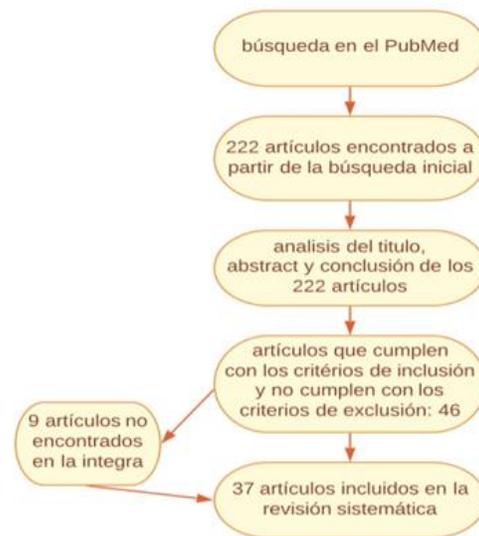


Figura 2 Diagrama de flujo de la revisión sistemática

Se realizó el análisis de los artículos seleccionados a partir de la determinación de distintas variables como la edad del paciente, el grado de severidad de la enfermedad y el tipo de tratamiento tópico que estaba siendo estudiado en las investigaciones. Ver tabla 3.

### Descripción operacional de las variables

	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Pacientes entre los 30 y 70 años	Cuantitativa	Intervalo
ESTADIO	Pacientes con los estadios leve a moderados de la enfermedad	Cualitativa	Ordinal
ADHERENCIA TERAPÉUTICA	Comparación de los distintos tratamientos tópicos	Cualitativa	Razón

Tabla 3 descripción de las variables

Con relación a los artículos seleccionados, la administración tópica del metotrexate demostró un aumento significativo en la biodisponibilidad dérmica con el uso de transportadores lipídicos nanoestructurados tanto en piel sana como en piel con procesos patológicos como psoriasis, incluso la penetración de las nanopartículas resultó ser mayor en las capas de la piel con alteración del estrato corneo asociado con inflamación y la hiperproliferación de los queratinocitos, siendo un facilitador el uso de estos transportadores de metotrexate para su aplicación tópica (14–16).

En las investigaciones analizadas fueron utilizados modelos animales que cursaban con psoriasis inducida por un inmunostimulador reportador para activar los receptores Toll de las células dendríticas dérmicas. La aplicación en los ratones fue de 7 días de forma regular, generando niveles elevados de citocinas e interleucinas y derivando consecuentemente en las típicas lesiones cutáneas de psoriasis. En este tejido se analizaron los distintos nanotransportadores y se evaluaron las respuestas antipsoriaticas (17).

### Niosomas

Son vesículas de surfactantes no iónicos que tienen la capacidad de encapsular fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos. En resumen, los niosomas son explorados cuando se quiere aumentar el poder de penetración de un fármaco y mantener su liberación para mejor resultado en un tratamiento tópico específico (18). Son de gran ventaja como transportadores por otorgar mayor estabilidad en la temperatura ambiente y tener menor susceptibilidad a la oxidación de la luz, además de contar con una vida media alta en comparación con otros carriers de metotrexate. Su costo es menor y el nivel de cuidados que requiere respecto al manejo y almacenamiento es menor también (19,20). A partir de la absorción y difusión los niosomas en la superficie de la piel, en sus formas de proniosomas, los mecanismos para penetración estarían potenciados por alteración y reducción de las propiedades de la barrera del estrato córneo, ya que los niosomas se convierten en la barrera de membrana y aumentan la transferencia del fármaco. Los últimos resultados mostraron que la aplicación de metotrexate utilizando el sistema de niosomas surtió un efecto significativo en el tratamiento de psoriasis, además de brindar alto perfil de seguridad y de no causar irritación en los ensayos clínicos que utilizaron niosomas por vía tópica (19).

Las investigaciones histopatológicas in vivo demostraron que los niosomas promovían el depósito del fármaco en la piel, sin generar irritación. Por fin, los resultados de las investigaciones demostraron que los niosomas pueden ser eficazmente utilizados en el tratamiento de psoriasis, garantizando este sistema una mejor aplicación, penetración y difusión del metotrexate. No obstante, se requieren más investigaciones y aplicaciones in vitro e in vivo para establecer la superioridad y real seguridad en comparación con las otras presentaciones de metotrexate ya disponibles en el mercado.(20)

### Liposomas

Los liposomas son prometedores en el medio de los transportadores nanométricos. Su aplicación por vía transdérmica es favorable ya que son biocompatibles y permiten transportar fármacos solubles en lípidos y solubles en agua. Un ejemplo son los liposomas deformables: éstos están constituidos por varias bicapas de fosfolípidos y un activador de bordes, que es un tensoactivo incorporado en las bicapas lipídicas. Esto permite que el transportador sufra la deformación y sea posible atravesar el estrato corneo y penetre hacia las capas más profundas de la piel sin alterar la estructura vesicular. (figura 3 y 4 )(13,21)

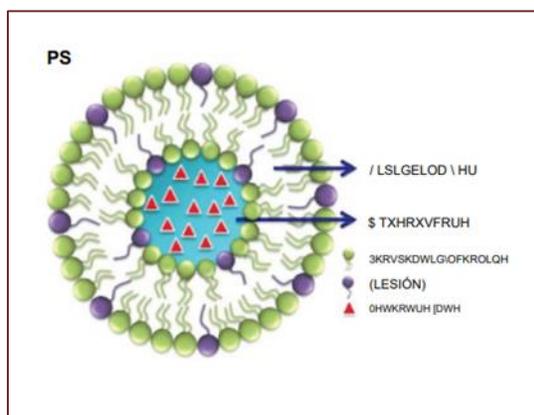


Figura 3a: Ilustración esquemática de metotrexate liposomal deformable(21)

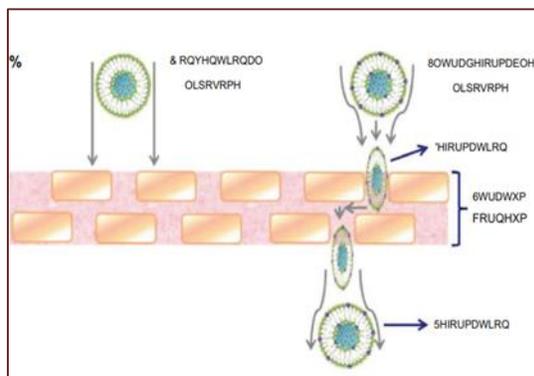


Figura 4 mecanismo de transporte del liposoma deformable en la permeación de la piel:(21)

La utilización del metotrexate acoplado al sistema liposomal deformable demostró una reducción en el grosor de la placa, con disminución de factores proinflamatorios y los exámenes histopatológicos no demostraron toxicidad en los órganos de los ratones sometidos al metotrexate liposomal. La mayor penetración del fármaco a través del estrato corneo se puede ver como un nuevo y prometedor enfoque terapéutico en psoriasis, utilizando medios más modernos y no invasivos, que sin duda podrán garantizar un mayor cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes por la reducción de efectos adversos, aumento de eficacia de respuesta y disminución en el tiempo de tratamiento. En definitiva, es

un tema que merece atención y estudio en sus investigaciones.(13,21)

### Nanopartículas de oro

Las nanopartículas de oro han generado un creciente interés debido a sus propiedades fisicoquímicas favorables, ya que dependiendo de sus formas y tamaños son más sencillas de controlar y modificar. Su composición permite realizar diversos cambios estructurales en su superficie utilizando químicos bioactivos (22). En los estudios analizados, el pasaje de las nanopartículas a través de las capas de la piel constituye un proceso multifactorial que va a depender de cada tejido analizado, teniendo en cuenta la integridad del estrato corneo y las distintas preparaciones de las nanopartículas como forma, tamaño, carga de superficie y vehículo de formulación (23). El metotrexate solo aplicado de forma tópica reveló una penetración cutánea baja. Sin embargo, su aplicación ligada a nanopartículas de oro demostró, a partir de técnicas espectroscópicas, la presencia de metotrexate tanto a nivel epidérmico como dérmico, hallazgo que sugiere una mayor eficacia en la profundidad de penetración del fármaco utilizando este sistema facilitador de transporte (22,23).

En la investigación se utilizó el score PASI para evaluar la gravedad y la respuesta al tratamiento. Se contempló el grado de eritema, espesor y escamas por áreas. Los resultados arrojaron una disminución en los tres parámetros, pudiendo evidenciarse que la utilización del conjugado fue capaz de mejorar la clínica, reduciendo el grosor epidérmico, el infiltrado inflamatorio y la hiperproliferación de los queratinocitos en la psoriasis inducida en la piel de los ratones estudiados. Esto se resume en una mejor respuesta terapéutica con la utilización de las nanopartículas de oro. Aunque se requiera un mayor número de trabajos de investigación y de experimentos in vitro y en pacientes con el fin de determinar la penetración de la barrera cutánea y observación del metotrexate en la dermis, los estudios mostraron una posibilidad de formulación eficaz en el desarrollo de un tratamiento tópico utilizando las nanopartículas de oro para el tratamiento del psoriasis, en

paciente con psoriasis leve o con posibles contraindicaciones a las terapias sistémicas (22,23).

### Etosomas

Los etosomas son transportadores lipídicos que contienen etanol, componente que los diferencia de los liposomas. Constituyen un sistema creado para aumentar la eficacia de agentes con distintas propiedades fisicoquímicas, como el caso del metotrexate, para alcanzar las capas más profundas de la piel. Para su aplicación fue necesario incorporar los etosomas a geles, cremas (12). Al día de hoy existen 3 tipos de etosomas en estudio: los etosomas clásicos, compuestos por capas fosfolipídicas y etanol; los etosomas binarios, con la misma composición que los sistemas clásicos más la adición de otro alcohol como propilenglicol (PG), alcohol isopropílico u otro; y los transetosomas, a los cuales se adiciona un activador de bordes en su fórmula como el surfactante (ver tabla 4). (12)

Las vesículas etosomales presentan una gran ventaja debido a que la presencia del alcohol y fosfolípidos interactúan con el estrato corneo de la piel, alterando su organización y, con esto, aumentando su permeabilidad. Sumado a esto, las vesículas poseen una capacidad elástica que permite el pasaje por el estrato corneo modificado y también poseen una carga negativa en su superficie, lo que evita la agregación de las vesículas y el escape del fármaco. Finalmente, todas estas modificaciones hacen que los etosomas se fusionen con los estratos más profundos de la epidermis permitiendo la liberación del fármaco y absorción transdérmica.(24) Las modificaciones presentes en los etosomas suman factores que aumentan la permeabilidad y difusión.(12) Al presente ya fueron realizados estudios en base a formulaciones de geles que mezclan el sistema de etosomas con el ácido salicílico para una mejor penetración y de acuerdo con el PASI demostró una disminución en el puntaje y un nivel de queratosis muy leve. (8) En resumen, los etosomas son grandes agentes promisorios en las nuevas terapias tópicas, aunque aún son necesarios más estudios sobre este tema y su aplicación en la práctica.

**Tabla 1** Comparación de etosomas clásicos, etosomas binarios y transetosomas en su forma de suspensión inicial

Parámetro	Etosomas clásicos	Etosomas binarios	transetosomas
Composición	1. Fosfolípidos 2. Etanol 3. Estabilizador 4. Inductor de carga 5. Agua 6. Droga/agente	1. Fosfolípidos 2. Etanol 3. Propilenglicol (PG) u otros alcohol 4. Inductor de carga 5. Agua 6. Droga/agente	1. Fosfolípidos 2. Etanol 3. Activador de bordes (surfactante) o potenciador de penetración 4. Inductor de carga 5. Agua 6. Droga/agente
Morfología Tamaño	Esférico Más pequeño que el clásico.	Esférica Igual o menor que los etosomas clásicos	Formas esféricas regulares o irregulares. Tamaño basado en el tipo y la concentración del potenciador de penetración o activador de bordes utilizado
Potencial y Eficiencia de atrapamiento	Cargado negativamente Superior a los liposomas clásicos	Cargado negativamente Típicamente más alto que el clásico etosomas	Con carga positiva o negativa Típicamente más alto que los etosomas clásicos
permeación de la piel	Típicamente más alto que los liposomas clásicos	Típicamente igual o superior a etosomas clásicos	Típicamente más alto que los etosomas clásicos
Estabilidad	Más estable que los liposomas clásicos	Más estable que los etosomas clásicos.	No se ha determinado una tendencia particular

Tabla 4: las principales diferencias entre los etosomas disponibles (12)

## **Nanogel**

La nanoemulsión es una técnica muy estudiada y de gran interés en los últimos tiempos, principalmente cuando se busca mejorar la capacidad de penetración de los fármacos hidrofóbicos. Son sistemas estables e isotrópicos en que una pequeña capa de emulsionante estabiliza las gotas de aceite que cargan el medicamento.(25) En los estudios se evidenció que la nanoemulsión aumenta la tasa de disolución y la biodisponibilidad de los medicamentos poco solubles en agua. La aplicación tópica utilizando este vehículo mejora su solubilidad, la eficiencia de capacidad de carga de fármaco, la estabilidad termodinámica y la penetración, además de no provocar irritación ni efectos secundarios sistémicos. (25) Ya que la nanoemulsión posee baja viscosidad y esto conlleva a una baja capacidad de retener el fármaco en la piel y así un efecto limitado, a modo de favorecer la aplicación tópica fue necesario agregar agente gelificante, como alginato de sodio, para inhibir la absorción del medicamento por el torrente sanguíneo y aumentar el depósito del fármaco en la dermis, logrando una acción más eficaz. (25)

El alginato fue utilizado para formar una membrana de naturaleza porosa con partículas de nanoemulsiones incrustadas, formando una capa de barrera de gel. Así se logra una liberación controlada del fármaco. Por otra parte, la formulación esférica de las partículas es útil como facilitador para el pasaje a través de los pequeños poros de la piel generando un mayor poder de penetración. La formulación de partículas de nanoemulsiones de tamaño nanométrico provoca aumento en la disolución del metotrexate, la solubilidad, y un mayor tiempo de liberación. (25, 26) La capa córnea constituye una verdadera barrera de permeabilidad y está formada por corneocitos queratinizados, planos, acolchonados y blandos en la región lipóide intercelular del estrato córneo. Ácidos grasos como aceites y tensioactivos, son utilizados para disminuir la función de barrera del estrato córneo, promoviendo la penetración, estabilidad y fluidez. (25) En estudios previos se formularon nanogeles utilizando quitina, que también promovió la interacción con el estrato córneo, debilitando la barrera y permitiendo el pasaje del fármaco. (17)

La Quitina es una sustancia biodegradable compuesta por unidades de N-acetil-D-glucosamina unidas a través de enlaces glucosídicos, que favorece la administración transdérmica al mejorar la permeabilidad (como hinchazón y liberación dependiendo del pH), al generar una óptima actividad antiinflamatoria con citocompatibilidad y hemocompatibilidad. El tamaño nanométrico y la carga superficial positiva de la formulación forma una interacción electrostática con los lípidos aniónicos presentes en la piel. Los estudios de penetración cutánea in vitro demostraron el pasaje y la duplicación de concentración de metotrexate en las capas más profundas, tanto en epidermis como en dermis, comparado con una formulación control. En esta investigación, la reducción del PASI en los ratones con psoriasis inducidas fue significativa, sin inducir efectos adversos ni irritación cutánea, convirtiéndolo en un

vehículo con gran potencial para aplicación del metotrexate tópico. (17)

Se realizó una investigación con pacientes utilizando el nanovehículo de microemulsión y aceite de jojoba, que en su fase oleosa desempeña funciones de hidratación y antiinflamatoria. Se aplicó una fina capa de gel sobre las lesiones, 3 veces por semana durante 8 semanas. Fue una formulación bien tolerada que no generó alteraciones sistémicas, lo que la convierte en un tratamiento esperanzador en psoriasis. Para evaluar resultados se utilizó el PASI, considerándose el espesor, el eritema y la escama de las lesiones. Se observó una reducción significativa en las placas psoriasisicas. La biopsia de la piel evidenció una disminución en el grosor epidérmico y de escamas, generando una prueba microscópica de la eficacia en el tratamiento tópico. Sin embargo, necesita más investigaciones en una escala mayor de pacientes.(27)

En resumen, la producción del nanogel incrementó efectivamente el tránsito del principio activo entre las capas de la piel, incluso en las más profundas, comprobando la permeabilidad y retención del metotrexate por estudios histológicos. (17,25, 27) Con el fin de corroborar los estudios, el análisis de la respuesta PASI evidenció la eficacia de la formulación del nanogel de metotrexate. Con estos hallazgos se podría predecir que con el uso tópico del gel de nanoemulsión mejorará la repuesta terapéutica, los tiempos estipulados de tratamiento, el cumplimiento por parte del paciente y se reducirá la toxicidad sistémica y los efectos adversos locales de los corticoides. (25,27)

## **DISCUSIÓN**

La nanotecnología es una rama de la tecnología dedicada al diseño, producción y manipulación de materia en escala de 0.1 milésimas de milímetro (100 nanómetros) o menos. Cada día gana más terreno en la medicina por su posibilidad de modificar y reformular medicamentos considerados cruciales en el tratamiento de ciertas enfermedades, como el caso del psoriasis que es tan prevalente, pudiendo ser un gran avance, sobre todo en el objetivo de reducir los efectos adversos. La psoriasis es una patología con inflamación crónica, inmunomediada, que genera cambios en el organismo tanto en nivel cutáneo como sistémico. Su tratamiento es muy variable, rotativo, secuencial y alternante, y está sujeto a novedades y constantes actualizaciones. Aunque eficaces, las terapéuticas utilizadas como los análogos de vitamina D, corticoides tópicos, metotrexato sistémico y otros DMARDs, cuando utilizados por un largo tiempo y, en ciertos casos, hasta independientemente de la dosis administrada, tienen la desventaja de generar efectos indeseables, desde irritación, atrofia cutánea, efecto rebote, taquifilaxia, intolerancia gastrointestinal, hasta hepatotoxicidad, neumopatías, insuficiencia renal, teratogenicidad y aplasia medular, entre otros.

El metotrexate ha sido y continúa siendo un fármaco muy estudiado y utilizado. Sus efectos antineoplásico y antiinflamatorio desempeñan un papel muy significativo en la actividad antipsoriática, es un fármaco antagonista

del ácido fólico. Sin embargo, a pesar de una óptima respuesta terapéutica, un gran porcentaje de pacientes de psoriasis que utiliza metotrexate sistémico sufre algún tipo de efecto secundario. Por el contrario, la aplicación tópica del metotrexate permitiría el uso de un fármaco potente con un riesgo mínimo de daño, evitando el metabolismo hepático, la toxicidad y los efectos gastrointestinales, entre otros daños. (25) El gran problema en formular el metotrexate tópico son sus características hidrofílicas y su alto peso molecular, lo que dificulta el pasaje transdérmico y conlleva a la ineficaz respuesta terapéutica. (28) A lo largo de las investigaciones analizadas, se evidenció que los geles con metotrexate libre son ineficaces y que no produjeron ninguna disminución efectiva en el PASI. Sin embargo, al ser comparados con los nanotransportadores, demostraron que en éstos últimos su tasa de penetración tuvo un aumento significativo y cuando evaluados con el PASI, redujeron su puntaje. (25)

En cuanto al análisis de los sistemas de transporte estudiados, todos demostraron grados de eficacia y aumento en la permeabilidad del fármaco. Sin embargo, en el caso de las nanopartículas de oro, su acción depende de múltiples factores, restringiéndose su aplicación y siendo necesarios más estudios para confirmar la verdadera permeabilidad; trabajos recientes mostraron concentraciones a nivel de epidermis, pero menor proporción en dermis. (23) En el caso de los niosomas, se confirmó en estudios histopatológicos el pasaje de las vesículas y el carácter no irritativo, pero en la actualidad ya han sido desarrollados nuevos sistemas con similares características pero con mayor efectividad. (20) Los nanotransportadores que mayor efectividad evidenciaron, por el aumento de permeabilidad, preparación del estrato corneo y difusión del metotrexate fueron los liposomas y estosomas ya que blindan una mayor flexibilidad con la ventaja de modificar distintas propiedades y estructuras con el propósito de proporcionar un aumento en la penetración del fármaco. (13) Por último el nanogel, que en las investigaciones quedó demostrado que el metotrexate se incorpora fácilmente a la emulsión de aceite en agua, permanece estable después de su aplicación y libera suficiente sustancia activa para lograr una biodisponibilidad sistémica relevante, además de la reducción significativa del índice de gravedad y área de psoriasis (PASI). (25)

En conclusión, los nanotransportadores tienen como función aumentar la tasa de penetración a fin de que el metotrexate alcance las capas más profundas de piel, aumentando la eficacia del medicamento. Aunque estos transportadores todavía se encuentran en investigación y no se encuentran en el comercio, los artículos analizados demuestran un gran potencial en la utilización de estos distintos sistemas de transporte y necesitan de más investigaciones, trabajos y aplicación en ensayos clínicos para probar la verdadera eficacia y seguridad de este tratamiento. Sin embargo, se puede presumir que, por su administración simple y no invasiva, que no produce efectos adversos, el uso efectivo de una preparación tópica de metotrexate mejoraría el cumplimiento del paciente,

además de ofrecer otra alternativa efectiva para controlar y tratar las lesiones de psoriasis.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nişescu DA-M, Muşetescu A, Nişescu M, Costescu M, Coman O-A. Experimental research in topical psoriasis therapy (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Sep;22(3):971.
2. Yang X, Tang Y, Wang M, Wang Y, Wang W, Pang M, et al. Co-delivery of methotrexate and nicotinamide by cerosomes for topical psoriasis treatment with enhanced efficacy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021 Aug;605:120826.
3. Bernardes MTCP, Agostini SBN, Pereira GR, da Silva LP, da Silva JB, Bruschi ML, et al. Preclinical study of methotrexate-based hydrogels versus surfactant based liquid crystal systems on psoriasis treatment. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021 Oct;165:105956.
4. Biswasroy P, Pradhan D, Kar B, Ghosh G, Rath G. Recent Advancement in Topical Nanocarriers for the Treatment of Psoriasis. *AAPS PharmSciTech*. 2021 Jul;22(5):164.
5. Agrawal YO, Mahajan UB, Mahajan HS, Ojha S. Methotrexate-Loaded Nanostructured Lipid Carrier Gel Alleviates Imiquimod-Induced Psoriasis by Moderating Inflammation: Formulation, Optimization, Characterization, In-Vitro and In-Vivo Studies. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:4763–78.
6. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *IJMS*. 2021 May 7;22(9):4983.
7. Aickara D, Bashyam AM, Pichardo RO, Feldman SR. Topical methotrexate in dermatology: a review of the literature. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020 May 15;0(0):1–6.
8. Chandra A, Aggarwal G, Manchanda S, Narula A. Development of Topical Gel of Methotrexate Incorporated Ethosomes and Salicylic Acid for the Treatment of Psoriasis. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7(5):362–74.
9. Avasatthi V, Pawar H, Dora CP, Bansod P, Gill MS, Suresh S. A novel nanogel formulation of methotrexate for topical treatment of psoriasis: optimization, in vitro and in vivo evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2016 Aug;21(5):554–62.
10. Özcan A, Sahin D, Impellizzeri D, Nguyen TT, Hafner J, Yawalkar N, et al. Nanoparticle-Coupled Topical

Methotrexate Can Normalize Immune Responses and Induce Tissue Remodeling in Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2020 May;140(5):1003-1014.e8.

11. Ramanunny AK, Wadhwa S, Thakur D, Singh SK, Kumar R. Treatment Modalities of Psoriasis: A Focus on Requisite for Topical Nanocarrier. *EMIDDT*. 2021 Mar 17;21(3):418–33.
12. Abdulbaqi IM, Darwis Y, Khan NAK, Assi RA, Khan AA. Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:2279–304.
13. Bahramizadeh M, Bahramizadeh M, Kiafar B, Jafarian AH, Nikpoor AR, Hatamipour M, et al. Development, characterization and evaluation of topical methotrexate-entrapped deformable liposome on imiquimod-induced psoriasis in a mouse model. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019 Oct;569:118623.
14. Ferreira M, Silva E, Barreiros L, Segundo MA, Costa Lima SA, Reis S. Methotrexate loaded lipid nanoparticles for topical management of skin-related diseases: Design, characterization and skin permeation potential. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016 Oct;512(1):14–21.
15. Pinto MF, Moura CC, Nunes C, Segundo MA, Costa Lima SA, Reis S. A new topical formulation for psoriasis: Development of methotrexate-loaded nanostructured lipid carriers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014 Dec;477(1–2):519–26.
16. Ferreira M, Barreiros L, Segundo MA, Torres T, Selores M, Costa Lima SA, et al. Topical co-delivery of methotrexate and etanercept using lipid nanoparticles: A targeted approach for psoriasis management. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017 Nov;159:23–9.
17. Panonnummal R, Sabitha M. Anti-psoriatic and toxicity evaluation of methotrexate loaded chitin nanogel in imiquimod induced mice model. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018 Apr;110:245–58.
18. Al-mahallawi AM, Fares AR, Abd-Elsalam WH. Enhanced Permeation of Methotrexate via Loading into Ultra-permeable Niosomal Vesicles: Fabrication, Statistical Optimization, Ex Vivo Studies, and In Vivo Skin Deposition and Tolerability. *AAPS PharmSciTech*. 2019 Jul;20(5):171.
19. Zidan AS, Mokhtar Ibrahim M, Megrab NAE. Optimization of methotrexate loaded niosomes by Box–Behnken design: an understanding of solvent effect and formulation variability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017 Sep 2;43(9):1450–9.
20. Abdelbary AA, AbouGhaly MHH. Design and optimization of topical methotrexate loaded niosomes for enhanced management of psoriasis: Application of Box–Behnken design, in-vitro evaluation and in-vivo skin deposition study. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015 May;485(1–2):235–43.
21. Zeb A, Qureshi OS, Kim H-S, Cha J-H, Kim H-S, Kim J-K. Improved skin permeation of methotrexate via nanosized ultradeformable liposomes. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:3813–24.
22. Fratoddi I, Benassi L, Botti E, Vaschieri C, Venditti I, Bessar H, et al. Effects of topical methotrexate loaded gold nanoparticle in cutaneous inflammatory mouse model. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2019 Apr;17:276–86.
23. Bessar H, Venditti I, Benassi L, Vaschieri C, Azzoni P, Pellacani G, et al. Functionalized gold nanoparticles for topical delivery of methotrexate for the possible treatment of psoriasis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016 May;141:141–7.
24. Sguizzato M, Esposito E, Cortesi R. Lipid-Based Nanosystems as a Tool to Overcome Skin Barrier. *IJMS*. 2021 Aug 2;22(15):8319.
25. Rashid SA, Bashir S, Naseem F, Farid A, Rather IA, Hakeem KR. Olive Oil Based Methotrexate Loaded Topical Nanoemulsion Gel for the Treatment of Imiquimod Induced Psoriasis-like Skin Inflammation in an Animal Model. *Biology (Basel)*. 2021 Oct 31;10(11):1121.
26. Bajas D, Vlase G, Mateescu M, Grad OA, Bunoiu M, Vlase T, et al. Formulation and Characterization of Alginate-Based Membranes for the Potential Transdermal Delivery of Methotrexate. *Polymers*. 2021 Jan 4;13(1):161.
27. Ramez SA, Soliman MM, Fadel M, Nour El-Deen F, Nasr M, Youness ER, et al. Novel methotrexate soft nanocarrier/fractional erbium YAG laser combination for clinical treatment of plaque psoriasis. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2018 Oct 31;46(sup1):996–1002.
28. Parnami N, Garg T, Rath G, Goyal AK. Development and characterization of nanocarriers for topical treatment of psoriasis by using combination therapy. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2014 Dec;42(6):406–12.