

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Tratamiento intralesional de queratoacantomas con metotrexato: serie de casos

Intralesional Methotrexate for Keratoacanthomas: A Case Series

Sr. Director:

El queratoacantoma solitario es un tumor queratinocítico de comportamiento controvertido, considerado en el límite entre las lesiones benignas y malignas¹, debido a su tendencia a la regresión espontánea y su excepcional transformación a carcinoma epidermoide invasivo con potencial metastásico. No obstante, dada su capacidad de destrucción local, la cirugía convencional se considera su tratamiento de elección¹. En pacientes seleccionados, pueden plantearse otras alternativas terapéuticas como



son los tratamientos intralesionales, tratamientos tópicos (5-fluorouracilo, imiquimod...) u otros tratamientos destructivos locales (crioterapia, láser ablativo, terapia fotodinámica, radioterapia...).

Describimos una serie de 7 pacientes, con lesiones clínica y dermatoscópicamente compatibles con queratoacantomas, tratados con infiltraciones sucesivas de metotrexato intralesional (fig. 1). En la figura 2 se recoge el protocolo terapéutico que se siguió en el estudio. En todos los pacientes se valoró previamente la función renal. La administración de metotrexato 20 mg/0,8 ml se realizó cada 2 semanas. La dosis empleada en cada una de las infiltraciones era aquella que conseguía el «blanqueamiento» de la lesión. Se valoró la tolerabilidad del procedimiento mediante la escala visual analógica (EVA) del dolor y se recogieron los efectos adversos relacionados con el tratamiento. A las 4 semanas de la primera administración, por lo tanto, dos semanas después de la segunda dosis, se evaluaba la respuesta terapéutica, proponiendo, en los pacientes no

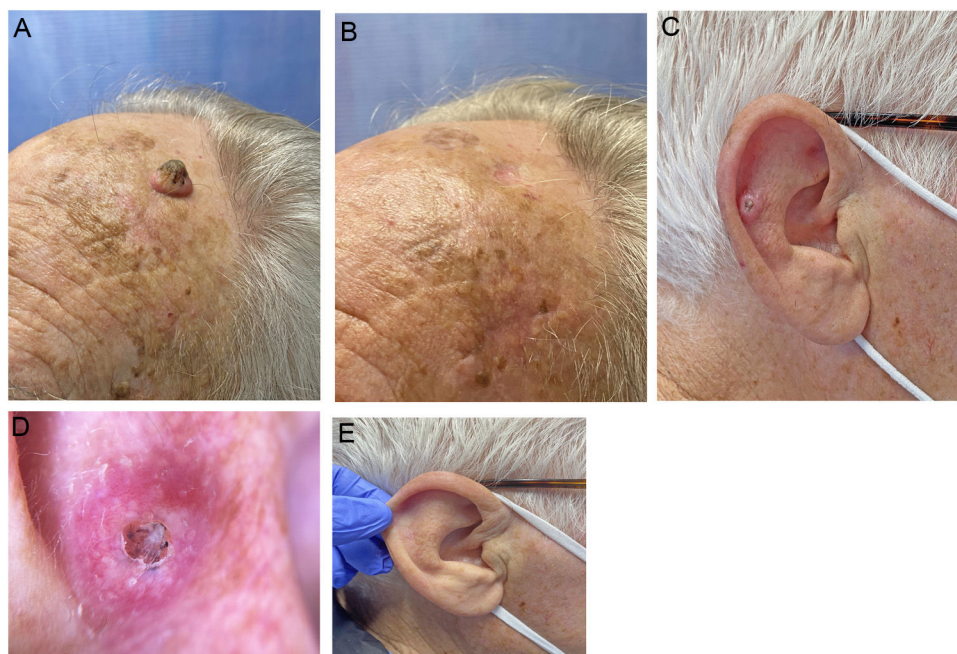


Figura 1 A-E). Imágenes clínicas y dermatoscópicas de 2 pacientes de la serie con resolución completa de las lesiones tras sucesivas infiltraciones de metotrexato intralesional.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.04.021>

0001-7310/© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

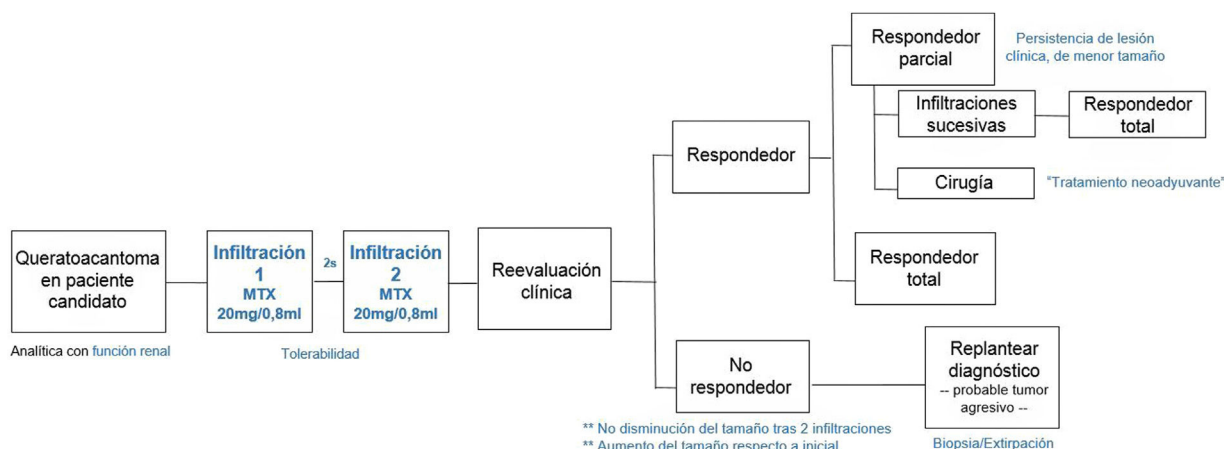


Figura 2 Protocolo terapéutico para el tratamiento de queratoacantomas con metotrexato intralesional.

Tabla 1 Serie de pacientes con queratoacantomas solitarios tratados con metotrexato intralesional

Casos	Edad (años)	Sexo (M/V)	Localización	Tamaño inicial	Número total de infiltraciones	Intervalo	EVA dolor	Efectos adversos	Resolución	Seguimiento
1	88	M	Filtrum	1x1cm	2	2s	2/10	No	Sí. Total	6 meses
2	81	V	Parietal izquierdo	1,5x1cm	3	2s	1/10	No	Sí. Total	6 meses
3	78	V	Mejilla derecha	1x1cm	3	2s	1/10	No	Sí. Total	6 meses
4	73	M	Pierna derecha	1,1x1cm	3	2s	5/10	No	Sí. Total	6 meses
5	73	V	Antihélix pabellón auricular derecho	1x0,7cm	2	2s	1/10	No	Sí. Total	6 meses
6	71	M	Cara lateral derecha pirámide nasal	1,2x1,1cm	3	2s	6/10	No	Sí. Total	6 meses
7	58	M	Mejilla derecha	1x0,8cm	3	2s	1/10	No	Sí. Total	6 meses

respondedores la extirpación quirúrgica para su estudio histopatológico. En los pacientes parcialmente respondedores, se planteaba, a criterio del facultativo, la realización de sucesivas infiltraciones hasta la resolución o la extirpación quirúrgica de la lesión residual, con un número máximo de 4 infiltraciones.

En la [tabla 1](#) se recogen las características clínicas y los resultados obtenidos en la serie de casos. La mediana del número de infiltraciones realizadas fue de 3, con una resolución total de la lesión en los 7 pacientes. El procedimiento fue bien tolerado con una mediana de la EVA del dolor de 1/10. Tras 6 meses de seguimiento, no se reportaron efectos adversos ni signos de recidiva local o a distancia. Como lesión residual se observó, en todos los casos, una mácula blanquecina cicatricial de aspecto ligeramente atrófico, similar a la piel normal ([fig. 1](#)).

La quimioterapia intralesional se ha utilizado en el tratamiento de los queratoacantomas solitarios con una tasa de resolución estimada del 88-95% de las lesiones². El metotrexato y el 5-fluorouracilo (5-FU) son los principales fármacos empleados para este procedimiento³, aunque la bibliografía

también recoge publicaciones con bleomicina e interferón- α . Aunque la resolución de las lesiones parece ser más rápida con 5-FU, las infiltraciones con este fármaco son peor toleradas y existe una mayor tasa de complicaciones locales, incluyendo necrosis cutánea, que no se ha observado con el metotrexato²⁻⁴.

El metotrexato actúa provocando un efecto antiproliferativo al bloquear la síntesis de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de nucleótidos y, por tanto, de ácido nucleico⁵. Su absorción es mayor por las células con un índice mitótico alto, por lo que su administración intralesional podría ser más eficaz en los queratoacantomas de reciente aparición durante la fase de crecimiento rápida. El uso intralesional del fármaco disminuye el riesgo de posibles efectos adversos. No obstante, debe administrarse con precaución en los pacientes con una insuficiencia renal, por el riesgo de complicaciones sistémicas, fundamentalmente una pancitopenia.

No existe consenso respecto a la dosis y la frecuencia de administración de metotrexato intralesional para el tratamiento del queratoacantoma. En las revisiones de la

literatura se recogen diferentes protocolos^{3,4,6}, en su mayoría basados en la administración del tratamiento cada 1, 2 o 4 semanas. Del mismo modo, también existe variabilidad respecto al número de infiltraciones y la dosis máxima de metotrexato, coincidiendo la mayoría de los estudios en una media de 2 o 3 inyecciones y un máximo de 4 o 5 sesiones.

Puede emplearse como tratamiento definitivo o como tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía. Moss et al.⁶ describen una serie de 157 queratocantomas tratados con metotrexato intralesional o con cirugía convencional. Frente al 100% de respuesta que obtuvieron con el tratamiento quirúrgico de 84 lesiones, se observó un 88% de resolución clínica en los 77 tumores tratados con metotrexato intralesional, observando unos resultados cosméticos excepcionales y sin efectos adversos. Martorell et al.⁷, realizaron un ensayo clínico con 25 pacientes para la valoración de la eficacia del metotrexato de forma neoadyuvante a la cirugía del queratocantoma. Observaron que, tras una infiltración única de metotrexato intralesional en el brazo de tratamiento, se conseguía una reducción media de 1,3 cm del diámetro mayor del tumor, favoreciendo una cirugía más sencilla con unos resultados funcionales y estéticos mejores que solo con cirugía. Bergón et al.⁸ realizaron un estudio prospectivo observacional de los hallazgos histológicos observados en 65 queratocantomas tratados con metotrexato intralesional, incluyendo pacientes respondedores completos, parciales y no respondedores. A nivel histológico, observaron una reacción inflamatoria linfocitaria con la presencia de células gigantes tipo cuerpo extraño y una fibrosis local compuesta por unas bandas finas de colágeno similares a las de la dermis normal. Este tipo de fibrosis residual se relaciona con los buenos resultados cosméticos del procedimiento.

El metotrexato intralesional es una alternativa terapéutica eficaz y segura, bien como terapia única o bien como terapia neoadyuvante, para el tratamiento de los queratocantomas solitarios en pacientes seleccionados, principalmente aquellos con un riesgo quirúrgico alto o con lesiones de difícil abordaje o compromiso estético. Aunque no existen protocolos estandarizados de la dosis y la frecuencia de administración, proponemos la realización de sucesivas infiltraciones de metotrexato 20 mg/0,8 ml cada 2 semanas, con un máximo de 4 dosis. Recomendamos la reevaluación clínica a las 2 semanas de la segunda dosis, indicando, en los pacientes no respondedores la extirpación quirúrgica para estudio histopatológico. La principal limitación de nuestro estudio es el tiempo de seguimiento tras la finalización del tratamiento en los pacientes de la serie presentada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kwiek B, Schwartz RA. Keratoacanthoma (KA): An update and review. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1220–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.11.033>.
2. Hoegler KM, Schleichert RA. Is the first-line treatment of keratoacanthomas surgical excision or injection of intralesional chemotherapy? *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1542–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.090>.
3. Kiss N, Avcı P, Bánvölgyi A, Lőrincz K, Szakonyi J, Gyöngyösi N, et al. Intralesional therapy for the treatment of keratoacanthoma. *Dermatol Ther.* 2019;32, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12872>.
4. Seger EW, Tarantino IS, Neill BC, Wang T. Relative Efficacy of Nonoperative Treatment of Keratoacanthomas. *J Cutan Med Surg.* 2020;24:41–6, <http://dx.doi.org/10.1177/1203475419882336>.
5. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. Intralesional methotrexate in dermatology: Diverse indications and practical considerations. *Dermatol Ther.* 2021;34, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14404>.
6. Moss M, Weber E, Hoverson K, Montemarano AD. Management of Keratoacanthoma: 157 Tumors Treated With Surgery or Intralesional Methotrexate. *Dermatol Surg.* 2019;45:877–83, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000001739>.
7. Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore E, Sanmartín O, Serra-Guillén C, Botella-Estrada R, et al. Ensayo clínico: la infiltración intralesional con metotrexato de forma neoadyuvante en la cirugía del queratocantoma permite obtener mejores resultados estéticos y funcionales. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2011;102:605–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.03.013>.
8. Bergón-Sendín M, Parra-Blanco V, Pulido-Pérez A, Nieto-Benito LM, Rosell-Díaz ÁM, Suárez-Fernández R. Histological findings after intralesional methotrexate treatment in cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Ther.* 2020;33, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14377>.

N. Silvestre Torner*, F. Gruber Velasco,
B. Romero Jiménez y E. Vargas Laguna

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nicolassilvestretorner@gmail.com
(N. Silvestre Torner).