



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Metotrexato en psoriasis: ¿es necesaria una dosis de prueba?

Methotrexate in Psoriasis: Do We Need to Give a Test Dose?

G. Carretero-Hernández

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

Con más de 50 años de experiencia, y a pesar de la carencia de ensayos adecuados para su valoración, no hay duda de que el metotrexato (MTX) es un fármaco efectivo para el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, y a pesar de las innumerables guías y revisiones de uso de MTX publicadas¹⁻¹², su indicación sigue planteando para algunos cierta inseguridad ante el temor por la falta de previsión de potenciales efectos secundarios adversos, lo que lleva en la práctica diaria a variaciones individuales del prescriptor que pueden ser de consideración. Precisamente uno de esos aspectos heterogéneos es el de la utilización de la denominada «dosis de prueba» (ddp) (administración de una dosis menor que la que se espera utilizar posteriormente, en la primera toma del medicamento, para valorar un posible acontecimiento adverso agudo e inesperado).

De forma empírica, la aminopterina fue utilizada por primera vez en 1951 (Gubner R, un internista)¹³ para el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide. En 1958 se hace referencia a su uso de forma específica en el tratamiento de la psoriasis¹⁴. La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en 1972 por primera vez la indicación de MTX para el tratamiento de la psoriasis. Desde la aparición de la aminopterina y del MTX los dermatólogos comenzaron a valorarlos prontamente en la psoriasis. Se ensayaron dosis bisemanales de 50-75 mg por vía parenteral¹⁵, dosis mínimas diarias unos días seguidos al mes (0,5-0,6 mg cada 4-6 horas durante 10 días al mes)¹⁶, llegándose incluso a valorar la aplicación tópica directa en las placas de psoriasis¹⁷. Tras esta etapa inicial, en 1969 quedó fijada la utilidad de la dosis semanal¹⁸, y en 1971 se apuntó la posibilidad de partir la dosis semanal en tres tomas seguidas cada

12 horas (régimen de Weinstein)¹⁹. Dicho esquema de administración se ha intentado fundamentar en la farmacología del MTX²⁰, en estudios de cinética celular²¹ y en la suposición, no demostrada, de que se evitan o reducen los acontecimientos adversos (AA) gastrointestinales. Aunque no se han establecido de forma universal las dosis mínima y máxima se aconseja como rango terapéutico eficaz en psoriasis la administración semanal de 7,5 a 25 mg¹².

La toxicidad por MTX depende de la concentración extracelular del fármaco alcanzada y del tiempo de exposición al mismo, por lo que para una dosis fija la toxicidad será proporcional al tiempo de exposición. Teóricamente se podría prever la toxicidad por MTX mediante la medición de niveles en sangre del fármaco (niveles superiores a 0,01 mμmol/l después de 10 mg i.m. debe hacer sospechar riesgo de toxicidad)²², si bien esta medición no se realiza de forma rutinaria.

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el MTX a dosis baja semanal son leves (gastrointestinales y mucocutáneas), aparecen en las primeras 24-48 horas tras su administración, y normalmente no obligan a suspender el tratamiento. Pueden reducirse además en algunos casos ajustando o fraccionando la dosis, bien administrándolo por la noche, por vía subcutánea, o tomando suplementos de ácido fólico²³. Un 60% de los pacientes presenta toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como estomatitis, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, indigestión, diarrea, anorexia y pérdida de peso²³. De todos ellos, las aftas se relacionan con dosis más altas de MTX y tienen mejor evolución con el aporte de folatos²⁴. La principal toxicidad grave asociada a MTX es órgano específica: hematológica, hepática y pulmonar, con una mortalidad asociada decreciente en ese orden²⁵. Su aparición está asociada frecuentemente a la existencia de factores concomitantes

Correo electrónico: gcarrete@aedv.es

no suficientemente valorados⁶, acumulación de fármaco o sobredosis, y que debemos tener muy en cuenta al hacer el cribado previo a la indicación individualizada de MTX.

Sin embargo, un perfil similar de efectos adversos pueden aparecer también con otros fármacos, en los que no se plantea ddp. En mi caso, y creo que en el de la mayoría de los dermatólogos, adoptamos la práctica clínica de la ddp de forma heredada de nuestros maestros en nuestros tiempos de residencia, que aceptamos sin ningún espíritu crítico porque, aparentemente, se ampara en la prudencia farmacológica y en el respeto al maestro. ¿Pero y porqué no hacemos ddp con ciclosporina, o con los antiinflamatorios no esteroideos (por cierto estos suelen provocar con más frecuencia efectos adversos), o con tetraciclinas, o con cualquier otro fármaco de los que utilizamos los dermatólogos habitualmente? ¿Quizá sea porque en un momento histórico determinado se empezaron a publicar reacciones de hipersensibilidad en relación con MTX, y no así con ciclosporina? En los estudios y primeras revisiones de series largas de casos no se recogen toxicidades de este tipo, sino las asociadas a dosis altas y/o insuficiencia renal, y en la mayoría de casos en forma de transaminitis transitoria que no obligaban a la suspensión del fármaco^{1,15,16,18,26}. Sin embargo, la práctica de la ddp se sigue recogiendo en la mayoría de las guías publicadas, aunque yo personalmente no he encontrado constancia documentada y/o ensayada de su utilidad.

De las toxicidades relacionadas con MTX, en mi opinión ninguna de ellas se puede considerar reacción de hipersensibilidad, salvo la neumonitis asociada a MTX. Sin embargo, esta aparece normalmente pasadas varias semanas desde el inicio de su toma (casi siempre después de la introducción de dosis plenas) y, por lo tanto, no se puede evocar una ddp como excusa para evitar esta grave aunque infrecuente toxicidad. Desde un punto de vista teórico incluso deberíamos valorar ddp más en los casos de reintroducción del MTX que en su primera indicación, ya que sería entonces cuando podría esperarse un cuadro de hipersensibilidad alérgica. Curiosamente, cuando se hace reintroducción se asume, en general, que la experiencia previa es suficiente y no se realiza ddp, cuando lo publicado mayoritariamente es la aparición de reacciones anafilactoides a dosis altas y en pacientes que ya habían sido expuestos previamente a MTX.

Las reacciones de hipersensibilidad aguda (¿anafilaxia?, ¿urticaria?, ¿hepatitis tóxica?, ¿aplasia medular?, ¿necrólisis epidérmica tóxica?; ni siquiera disponemos de un catálogo exacto de lo esperable en relación con este fármaco) se han publicado de forma esporádica en la literatura, pero prácticamente en exclusiva en pacientes oncológicos o reumatológicos, con medicación concomitante y con dosis altas de MTX administrado por vía parenteral y, en la inmensa mayoría de casos, tras haber sido expuestos previamente al fármaco²⁷⁻³⁰. Tras la primera dosis se describen escasísimos casos de estas reacciones, e igualmente en pacientes con patología de base grave distinta de psoriasis y con medicación concomitante (por cierto, con una dosis de prueba de 7,5 mg, que provocó una púrpura cutánea transitoria no grave)³¹. Por tanto, la evidencia disponible sugiere que las reacciones de hipersensibilidad se han descrito mayoritariamente en pacientes que previamente han tomado MTX a dosis altas y que presentan alguna patología oncológica y/o reumatológica, pero no así en el ámbito de uso de MTX

a dosis bajas en pacientes con psoriasis. De igual modo, las reacciones de leucopenia o pancitopenia se han descrito sobre todo en pacientes con patología asociada de base (especialmente en hemodiálisis e insuficiencia renal) o por sobredosis.

¿Con que fin se da, entonces, la ddp? En pura argumentación discursiva a su favor debería indicarse con el fin de evocar un posible AA de hipersensibilidad no dosis dependiente, que pueda ser de gravedad, y que podamos anticipar y/o aminorar al dar una dosis pequeña del fármaco. Entiendo que debe excluirse el criterio de prevenir posibles AA que guarden relación con la dosis de acumulación, dado que la ddp está indicada al inicio del tratamiento. En una encuesta que pasé a miembros del Grupo Español de Psoriasis de la AEDV cuando escribimos la *Guía de uso de metotrexato en psoriasis*¹², preguntaba sobre la experiencia de uso de la ddp, entre otras cuestiones, siendo las respuestas muy heterogéneas: unos no la indicaban y otros lo hacían por temor a aplasia medular, temor a hepatitis aguda, a reacción urticarial aguda, «por si acaso aparece alguna reacción inesperada». Ninguno de los encuestados había experimentado ese tipo de reacciones entre sus pacientes.

En mi experiencia, las únicas reacciones inesperadas que he encontrado con el uso de MTX en la psoriasis son la erosión de las placas de psoriasis tras las primeras tomas del medicamento (¿de hipersensibilidad?), que en absoluto es una reacción grave, y cuya única peculiaridad es la de reconocer este fenómeno para no interpretar la falta de respuesta a MTX y subir la dosis tentativamente y la toxicidad aguda por sobredosis (por error de pauta).

¿Y qué dosis se considera ddp? Este es otro aspecto muy variable entre nosotros, tal como comprobé en la encuesta comentada anteriormente (2,5 mg/ 5 mg/ 7,5 mg/ 10 mg fueron las dosis elegidas). Varias guías sugieren una ddp de 5 a 10 mg, o la reducen a 2,5 mg en el «paciente susceptible»^{10,11}. La ficha técnica del preparado oral recomienda realizar una dosis inicial de 7,5 mg, y la del preparado inyectable la administración de una dosis de 5 a 10 mg³², pero no la definen expresamente como ddp.

¡Pero es que dosis de 7,5 mg o mayores ya se sitúan en rango terapéutico (7,5-25 mg/semana) para la psoriasis! ¿Es 7,5 mg la dosis de prueba cuando se quiere dar 15 o 20 mg? ¿Y si quiero dar una dosis de 7,5 mg directamente? ¿Cuál es *a priori* la dosis a la que se llegará? No hay estudios que orienten sobre la dosis óptima teórica, y MTX no se ajusta por peso. Esta prevención de dar dosis bajas tendría más vigencia en pacientes con riesgos basales (por comorbilidad, edad o medicación concomitante).

No se debe confundir el empezar con dosis más bajas con que se esté haciendo una ddp. La primera intención busca encontrar la dosis mínima eficaz (dme), no evitar toxicidades. No es lo mismo dme que ddp. Con la ddp lo que debería evitarse es una toxicidad aguda inmediata que pueda ser grave. Si la reacción es idiosincrásica o de hipersensibilidad, no creo que haya mucha diferencia entre dar 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg o 15 mg, puesto que es un problema de farmacogenética individual y de estructura molecular del fármaco. Además, cualquiera de estas dosis es muy inferior a las que se han dado en los casos referidos de hipersensibilidad. Si lo que se quiere evitar es una toxicidad dosis dependiente entonces podría hacerse el planteamiento de la necesidad de la dme. Además, ¿con solo una toma de 2,5 mg

se puede estar seguro y tranquilo de que no aparecerá tras las segunda, tercera o novena dosis? En el planteamiento de aceptar la ddp como práctica habitual, lo razonable sería, en mi opinión, más bien mantener una dosis baja durante varias tomas semanales, y hablar de «fase de prueba» o «fase de inducción», pero no de ddp.

Yo personalmente no doy dosis de prueba, y mi estándar de dosis inicial es de 15 mg en pacientes sin comorbilidades asociadas a un aumento del riesgo asociado a MTX¹². A esa dosis inicial no he encontrado toxicidades agudas graves³³, y me parece una dosis óptima para valorar la eficacia esperable en la continuación de un paciente con psoriasis. Así se ha sugerido basándose en el subanálisis de los ensayos con fármacos biológicos en los que se incluye brazo comparativo con MTX (comunicación del profesor Reich en el congreso anual de la EADV, Goteborg, 2010)³⁴.

En mi opinión, los aspectos básicos en el manejo de MTX en psoriasis, más que la dosis, son: el cribado basal del paciente y el hacer un seguimiento vigilante clínica y analíticamente tras su inicio, de forma protocolizada, como hemos propuesto¹². Ya en las primeras revisiones sobre el uso de aminopterina y MTX en psoriasis se indicaba que las posibles reacciones adversas encontradas se relacionaban con la presencia de insuficiencia renal o hepática, siendo raras las de hipersensibilidad^{35,36}. Cuando se plantea la prescripción de MTX deben valorarse cuidadosamente las contraindicaciones y precauciones especiales de empleo de este medicamento y, desde luego, la existencia en el paciente de alguna contraindicación relativa deberá influir en la elección de la dosis y/ o del esquema de seguimiento y seguridad¹². Pero esto supone un manejo normalizado del MTX similar al que hacemos con otros fármacos antipsoriásicos, sin que haya que recurrir al concepto de ddp amparado en un cierto temor, no fundado ni en la experiencia ni en la evidencia.

Quizás toda la polémica radica en la falta de ensayos clínicos aleatorizados. MTX es un fármaco viejo que apareció en «otra época». Esta carencia de ensayos clínicos adecuados ya se denunciaba hace décadas³⁷, sin que finalmente se hayan llevado a cabo de una forma extensa y sistematizada, como sí ha ocurrido con ciclosporina y con los biológicos. Por cierto, con estos últimos tampoco se plantea ddp, y sin embargo sí se les reconoce un potencial de AA que pueden ser muy graves.

MTX ha gozado de muchos mitos y temores infundados (grave riesgo de toxicidad hepática o pulmonar, potencial mutagénico, etc.) que se han ido desvaneciendo o aminorando tras décadas de uso de este fármaco³⁸. En cualquier caso, la importancia del tema no radicaría tanto en la discusión sobre la dosis inicial a emplear, sino en la necesidad de valorar al paciente prontamente y evolutivamente tras la indicación de MTX, independientemente de la dosis utilizada de inicio.

En resumen, al hacer la indicación de MTX en psoriasis, en mi opinión deberían contemplarse los conceptos de rango terapéutico, cribado del paciente, dosis de ataque, dosis de mantenimiento y seguimiento del paciente; pero no de la ddp utilizada como temor a lo irreal o desconocido. El MTX ha de recibir el mismo trato médico, farmacológico y de farmacovigilancia que cualquier otro medicamento, y no estar sometido a una sombra de «culpabilidad, sin juicio».

Conflicto de intereses

El autor no reconoce ningún conflicto de intereses en relación con la confección del presente artículo de opinión. Sin embargo, el autor ha recibido remuneración económica por colaboración en conferencias, investigación en ensayos clínicos o asesoría científica de los laboratorios Novartis, Leo-Pharma, MSD, Abbott, Pfizer y Janssen-Cilag.

Bibliografía

1. Rees RB, Beenett JH, Maibach HI, Arnold HL. Methotrexate for Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1967;95:2-11.
2. Roenigk Jr HH, Maibach HI, Weinstein GP. Methotrexate therapy for psoriasis. Guideline revisions. *Arch Dermatol.* 1973;108:35.
3. Weinstein G. Drugs Five Years Later: Methotrexate. *Ann Intern Med.* 1977;86:199-204.
4. Roenigk Jr HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate guidelines - revised. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6:145-55.
5. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:478-85.
6. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824-37.
7. Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011;25 Suppl 2:2-11.
8. Richard MA, Guillaume JC. Méthotrexate. *Ann Dermatol Venerol.* 2007;134:923-6.
9. Warren RB, Chalmers RJG, Griffiths CEM, Menter A. Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:551-4.
10. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451-85.
11. Pathirana D, Ormerod AD, Saiaq P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J EADV.* 2009;23 Suppl. 2:5-70.
12. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaña M, et al. Metotrexato: Guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:600-13.
13. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci.* 1951;221:176-82.
14. Edmunson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm.* 1958;78:200-3.
15. McDonald ChJ, Bertino JR. Parenteral Methotrexate in Psoriasis. A Report on the Efficacy and Toxicity of Long-Term Intermittent Treatment. *Arch Dermatol.* 1969;100:655-68.
16. Spiro JM, Demis DJ. Treatment of Psoriasis With Minute Divided Oral Doses of Methotrexate. *Arch Dermatol.* 1969;99:459-64.
17. Fry L, McMinn RMH. Topical Methotrexate in Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1967;96:483-8.
18. Roenigk HH, Fowler-Bergfeld W, Curtis GH. Methotrexate for Psoriasis in Weekly Oral Doses. *Arch Dermatol.* 1969;99:86-93.
19. Weinstein GD, Frost Ph. Methotrexate for Psoriasis. A New Therapeutic Schedule. *Arch Dermatol.* 1971;103:33-8.
20. Halprin KM, Fukui K, Ohkawara A. Blood Levels of Methotrexate and the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1971;103:243-9.

21. Weinstein GD, Goldfaden G, Frost P. Mechanism of action on DNA synthesis in psoriasis. *Arch Dermatol*. 1971;104:236-43.
22. Edelman J, Russell AS, Biggs DF, Rothwell RS, Coates J. Methotrexate levels, a guide to therapy? *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1:153-6.
23. McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:939-54.
24. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1515-24.
25. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol*. 2005;152:405-8.
26. Noojin RO, Bradford LG, Osment LS. Monitoring Methotrexate Therapy in Psoriasis. *Arch Dermatol*. 1970;101:646-50.
27. Goldberg NH, Romolo JL, Austin EH, Drake J, Rosenberg SA. Anaphylactoid type reactions in two patients receiving high dose intravenous methotrexate. *Cancer*. 1978;41: 52-5.
28. Atkins SA, Byrd JC, Morgan SK, Ward FT, Weiss RB. Anaphylactoid reactions to methotrexate. *Cancer*. 1996;77:2123-6.
29. Ozguven AA, Uvsal K, Gunes D, Koroglu T, Gurcu O, Olgun N. Delayed Renal Excretion of Methotrexate After a Severe Anaphylactic Reaction to Methotrexate in a Child With Osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:289-91.
30. Oulego-Eroz I, Maneiro-Freire M, Bouzón-Alejandro M, Vázquez-Donsión M, Couelo JM. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and successful desensitization. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:557-9.
31. Jih DM, Wrth VP. Thrombocytopenia after a single test dose of methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:349-51.
32. Ministerio de Sanidad y Consumo. Portal de aplicaciones de la Agencia del Mediamento. [consultado 27/4/2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/METOTREXATO>
33. Heydendael VM, Spuls PI, Bossuyt PM, Bos JD, de Rie MA. Analysis of risk factors in psoriatic patients with methotrexate-induced increases in transaminase levels. *Arch Dermatol*. 2004;140:1289-90.
34. Skin and Allergy News (digital network). [consultado 27/4/2011]. Disponible en: www.skinandallergynews.com
35. Rees RB, Bennett JH, Hamlin EM, Maibach HI. Aminopterin for Psoriasis. A Decade's Observation. *Arch Dermatol*. 1964;90:544-52.
36. Wright ET, Wolborsky M, Hamer EE. Human Low-Dosage Parenteral Methotrexate Therapy. A Controlled Toxicity Study. *Arch Dermatol*. 1966;93:731-6.
37. Farber EM, Pearlman D, Abel EA. An Appraisal of Current Systemic Chemotherapy for Psoriasis. *Arch Dermatol*. 1976;112:1679-88.
38. Keysser G. Methotrexate toxicity. Myths and facts. *Z Rheumatol*. 2011;70:108-13.