

## TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

# Metotrexato: actualización en el tratamiento de la psoriasis

Patricia Serrano Grau y José Manuel Mascaró Galy

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

El metotrexato es un fármaco que puede ser muy útil para tratar diferentes procesos cutáneos inflamatorios y neoplásicos. Se ha descrito su eficacia en psoriasis, pitiriasis aguda liquenoide y variceliforme, pénfigo, penfigoide, dermatomiositis, lupus eritematoso (lupus eritematoso sistémico y cutáneo subagudo), esclerodermia, vasculitis (de pequeño vaso, poliarteritis nudosa cutánea), pioderma gangrenoso, dermatitis atópica, sarcoidosis y procesos linfoproliferativos (papulosis linfomatoide, micosis fungoide, síndrome de Sézary).

El metotrexato se utiliza en el tratamiento de la psoriasis desde finales de 1950, y sigue siendo uno de los tratamientos más utilizados a largo plazo en la psoriasis de moderada a grave, especialmente si existe una artritis psoriásica acompañante. Su efectividad en el tratamiento de la psoriasis se descubrió por casualidad en un paciente que estaba siendo tratado con metotrexato por su artritis reumatoide, y en el que se observó que también mejoraban sus lesiones de psoriasis<sup>1</sup>.

Desde la aparición del metotrexato se han ido desarrollando nuevos fármacos y sistemas para el tratamiento de la psoriasis, como PUVA, UVB, retinoides, ciclosporina y las nuevas terapias biológicas. Existen pocos estudios que comparen la eficacia entre todos estos tratamientos. Un estudio reciente publicado en *New England Journal of Medicine* no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el metotrexato y la ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave<sup>2</sup>. Otro estudio en *JAMA* muestra que el porcentaje de pacientes con psoriasis de moderada a grave que alcanza una mejoría del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) superior o igual al 75% es mayor en los pacientes que reciben metotrexato (60%) en comparación con otros tratamientos como la ciclosporina (2,5-3

mg/kg/día), efalizumab (1-2 mg/kg/semana), alefacept y etanercept (25-50 mg/kg/2 veces a la semana)<sup>3</sup>. Por ello, y a pesar del desarrollo y la aparición de nuevos tratamientos biológicos para la psoriasis, el metotrexato sigue teniendo un papel central en el tratamiento de los pacientes con psoriasis grave en Europa<sup>4</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción del metotrexato en la psoriasis es la inhibición competitiva de la enzima intracelular dihidrofolato reductasa y, por tanto, la inhibición de la división celular. Inicialmente se pensó que actuaba inhibiendo el ciclo celular de los queratinocitos, pero en la actualidad se cree que probablemente está más relacionado con los efectos en las células T que en los queratinocitos<sup>5,6</sup>. Es poco probable que, a las dosis bajas en las que se utiliza en la psoriasis, tenga un efecto antiproliferativo significativo en los queratinocitos. También tiene una variedad de efectos antiinflamatorios sobre los linfocitos y los neutrófilos que, probablemente, tienen mayor relevancia en su papel terapéutico en la psoriasis.

### SEGURIDAD

Los efectos secundarios más importantes del metotrexato son la mielosupresión, la hepatotoxicidad y la fibrosis pulmonar. De las 164 muertes por metotrexato comunicadas al Comité on the Safety of Medicines en el Reino Unido, entre 1969 y 2004, 67 fueron por mielosupresión, 30 por complicaciones pulmonares y sólo 8 por complicaciones hepáticas. Es posible que estos datos no sean del todo fiables, ya que en una encuesta realizada a 278 dermatólogos del Reino Unido, en 1992, que trataban aproximadamente a 10.000 pacientes con metotrexato durante una media de 12 años, se informó de 23 muertes por fallo hepático y 5 por complicaciones de la biopsia hepática<sup>7</sup>.

Entre los dermatólogos existe una preocupación especial sobre el potencial hepatotóxico del metotrexato a largo plazo, algo que curiosamente no preocupa tanto a otros especialistas, como los reumatólogos<sup>8</sup>. Parece que el riesgo de hepatotoxicidad varía entre las diferentes enfermedades<sup>9</sup>. Por ejemplo, los pacientes con artritis reumatoide toman corticoides con más frecuencia que los pacientes con psoriasis, lo que reduce la inflamación hepática. Además, los pacientes con psoriasis tienen una mayor tendencia a beber alcohol en exceso. Estos factores podrían favorecer una mayor hepatotoxicidad del fármaco en los pacientes con psoriasis.

Además, el metotrexato puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica<sup>10</sup>, la causa más frecuente de enfermedad hepática en los países desarrollados. Se ha observado que los suplementos de folato reducen la frecuencia de elevación de las enzimas hepáticas sin alterar la eficacia del metotrexato<sup>11</sup>.

Se desconoce la causa de inducción de fibrosis por el metotrexato, pero en los últimos años se han hecho importantes avances en la comprensión de los procesos de fibrosis hepática y cirrosis; por ejemplo:

Correspondencia: Dra. P. Serrano Grau.  
Servicio de Dermatología. Hospital Clínic.  
Villaruel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: serranograu@yahoo.es

– Se sabe que las células hepáticas estrelladas son el paso final común en la producción de colágeno, y la gliotoxina que estimula la apoptosis de estas células promueve la reversión de la fibrosis hepática en modelos animales<sup>12</sup>.

– La comprensión del papel de las metaloproteinasas, que degradan el colágeno, también puede proporcionar dianas terapéuticas para revertir la fibrosis<sup>13</sup>.

– Estudios farmacogenéticos han demostrado que el polimorfismo A1298C en el gen de la metileno-tetrahidrofolato reductasa puede proteger contra los efectos adversos asociados al metotrexato<sup>14</sup>, mientras que el polimorfismo C667T en el mismo gen se correlaciona con la hepatotoxicidad del metotrexato<sup>15</sup>. Es posible que, en el futuro, el descubrimiento de nuevos polimorfismos responsables de la variabilidad fenotípica en la actividad enzimática ayuden a optimizar la respuesta de cada paciente al metotrexato<sup>16</sup>.

– Factores ambientales que predisponen a la hepatotoxicidad por metotrexato incluyen la exposición a otras hepatotoxinas, como el alcohol, y también varios factores asociados con la esteatohepatitis no alcohólica, como la obesidad y la diabetes<sup>17</sup>.

El método recomendado hasta hace poco para detectar la hepatotoxicidad inducida por el metotrexato es la biopsia hepática. Las recomendaciones para realizar una biopsia hepática en los pacientes en tratamiento con metotrexato durante largos períodos, según la Academia Americana de Dermatología, se muestran en la tabla I.

Hay que tener en cuenta, no obstante, que al realizar una biopsia hepática se extrae una pequeña muestra del hígado que no siempre es representativa. Esto es conceptualmente similar a realizar una biopsia cutánea a ciegas en un paciente con una erupción cutánea generalizada, donde la posibilidad de obtener una muestra adecuada sería de un 30%<sup>18</sup>. Además:

– La información obtenida es estática y morfológica, en lugar de dinámica y funcional.

– Los resultados obtenidos sólo influirían en el tratamiento de los pacientes en una minoría de los casos<sup>19,20</sup>.

– Las biopsias hepáticas son impopulares entre los pacientes.

– Las biopsias hepáticas se asocian con una morbilidad significativa y una mortalidad ocasional.

Por todos estos motivos, en los últimos años se están investigando métodos no invasivos para monitorizar la fibrosis hepática, y se está cuestionando la necesidad de realizar siempre la biopsia hepática<sup>21</sup>. Entre estos métodos destaca la determinación sérica de los valores del péptido aminoterminal del colágeno tipo III (PIIINP) que se produce durante la síntesis del colágeno tipo III. Los valores de PIIINP se correlacionan directamente con la actividad hepática fibrogénica en curso, pero no con el daño hepático previo<sup>22-24</sup>.

**TABLA I. Recomendaciones para la realización de biopsias hepáticas en los pacientes en tratamiento con metotrexato durante largo tiempo, según la Academia Americana de Dermatología**

En pacientes sin factores de riesgo de daño hepático, se debe realizar la primera biopsia hepática después de una dosis acumulada de 1-1,5 g de metotrexato
Si no hay alteraciones significativas, se debe repetir la biopsia hepática después de cada 1,5 g de metotrexato adicionales
Cuando la dosis acumulada sea > 4 g, se debe realizar una biopsia hepática después de cada 1 g de metotrexato adicional
En pacientes con factores de riesgo de daño hepático, realizar una biopsia hepática a los 2-4 meses de haber iniciado el metotrexato y después de cada 0,5-1 g de metotrexato adicionales

En estudios recientes se ha demostrado que la determinación de los valores de PIIINP reduce la necesidad de realizar biopsias hepáticas<sup>25,26</sup>. Estos estudios, junto con los datos publicados previamente sugieren que las determinaciones seriadas de PIIINP son sensibles, pero no específicas, para detectar la fibrosis hepática. El PIIINP no es órgano-específico, y puede estar elevado en niños y en varias enfermedades, como la artritis, la esclerodermia y el hipertiroidismo. Aunque es necesario estandarizar los valores de PIIINP en los que es necesario realizar una biopsia hepática, parece razonable sugerir que si los valores de PIIINP séricos no están elevados, el riesgo de fibrosis hepática significativa es muy bajo, y no sería necesario realizar biopsias de forma sistemática, a diferencia de lo que aconseja la Academia Americana de Dermatología<sup>27</sup>.

Los dermatólogos europeos realizan cada vez menos biopsias hepáticas de rutina a sus pacientes en tratamiento con metotrexato y utilizan cada vez más métodos no invasivos para determinar la fibrosis hepática, como los valores de PIIINP<sup>4</sup>, aunque de manera desigual en los diferentes países europeos<sup>28</sup>. Por ejemplo, en una encuesta realizada a dermatólogos daneses y suizos, el 52% de los daneses y el 0% de los suizos utilizaban los valores de PIIINP para determinar la fibrosis hepática.

A pesar de estos avances, probablemente serán necesarios otros marcadores no invasivos más específicos para los pacientes con valores elevados de PIIINP que no tienen fibrosis hepática. Otros marcadores directos de fibrosis son: el procolágeno I, el colágeno tipo IV, la laminina, el ácido hialurónico, las metaloproteinasas tisulares y sus inhibidores. La sensibilidad y la especificidad de estos marcadores varían dependiendo de la causa de la fibrosis. Por ejemplo, el ácido hialurónico ha mostrado tener una mayor precisión diagnóstica que el PIIINP en la hepatitis viral y alcohólica, y en la cirrosis biliar primaria.

Donde más se está investigando para determinar el grado de fibrosis hepática mediante técnicas no invasivas es en los pacientes con hepatitis C, y aunque hay varios estudios que intentan determinar la utilidad de diferentes marcadores séricos para predecir los grados de fibrosis en estos pacientes, actualmente la biopsia hepática sigue siendo el *gold standard*<sup>29-40</sup>.

A continuación, se exponen unas recomendaciones para el uso de metotrexato en los pacientes con psoriasis basadas principalmente en la guía del St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas and Lewisham Hospital (amablemente proporcionadas por el profesor Jonathan Barker).

### INDICACIONES DEL METOTREXATO EN LA PSORIASIS

1. Placas extensas (> 10% de la superficie corporal) que no se controlan con tratamientos tópicos.
2. Artritis psoriásica que requiere una segunda línea de tratamiento.
3. Psoriasis pustulosa aguda.
4. Eritrodermia psoriásica.

### CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

1. Alteraciones hematológicas importantes.
2. Enfermedad hepática importante (fibrosis severa o cirrosis).
3. Embarazo o lactancia.

### CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

1. Insuficiencia renal (filtrado glomerular < 50 ml/min). El metotrexato se excreta fundamentalmente por el riñón. Por ello, en pacientes con insuficiencia renal se pueden acumular valores tóxicos rápidamente, y así producir un riesgo de mielosupresión. Esto es especialmente frecuente en ancianos durante períodos de deshidratación o como resultado de la administración concomitante de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
2. Enfermedad hepática (hepatitis crónica por virus de la hepatitis B o C).
3. Consumo excesivo de alcohol.
4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
5. Enfermedades infecciosas, por ejemplo, tuberculosis, pielonefritis.
6. Pacientes incumplidores (aunque nosotros consideramos que para todos los tratamientos sistémicos éste debería de considerarse una contraindicación absoluta).
7. Según las recomendaciones del fabricante deberían evitarse las inmunizaciones activas con vacunas vivas.

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. RECOMENDACIONES

1. Existen numerosas interacciones farmacológicas, pero se debe tener especial precaución con:
  - Antagonistas del folato: trimetopim, sulfonamidas, fenitoína.
  - Fármacos que reducen su eliminación: AINE, probenecid, ciclosporina.
  - Acitretino, con el cual se han descrito raros casos de hepatitis fulminante. De todos modos, algunos autores recomiendan esta asociación en la psoriasis.
2. Si es necesario prescribir también AINE se deberían seguir las siguientes indicaciones:

- Reducir la dosis de metotrexato en unos 2,5 mg antes de iniciar el tratamiento.
  - Comprobar el hemograma y la función renal al cabo de una semana de haber iniciado el tratamiento con los AINE.
  - Repetir la analítica si se incrementa la dosis de los AINE.
  - Intentar que los AINE no se tomen de forma errática, ya que sus efectos sobre los valores de metotrexato son difíciles de predecir.
3. Los pacientes deberían siempre comprobar que no existen interacciones con otros fármacos o medicaciones que tomen que no requieren prescripción médica.
  4. Se debería suprimir completamente el consumo de alcohol, o al menos mantener un consumo mínimo durante todo el tratamiento.

### ESTUDIOS QUE SE DEBEN REALIZAR ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO

#### Cribado de enfermedad hepática

1. El metotrexato puede causar mayor hepatotoxicidad si:

- Hay antecedentes de ingesta excesiva de alcohol presente o pasada.
- Alteraciones persistentes de la biología hepática.
- Antecedentes de hepatopatía presente o pasada.
- Antecedentes familiares de enfermedades hepáticas hereditarias.
- Diabetes, obesidad.
- Exposición a fármacos hepatotóxicos.

2. La analítica hepática pretratamiento debería incluir:

- Transaminasas, gammaglutamil transpeptidasa (GGT), albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubina.
- Serologías para los virus de la hepatitis B y C.
- Ferritina.
- Anticuerpos antimitocondriales.
- Valores séricos de PIIINP.

3. Biopsia hepática pretratamiento:

- Si el paciente no tiene factores de riesgo de hepatotoxicidad por metotrexato, y los análisis son normales, incluyendo los valores de PIIINP, no es necesario realizar una biopsia basal.
- La biopsia estará indicada en aquellos pacientes cuyos valores de PIIINP sean superiores a 8,0 g/l, o bien si existen factores de elevado riesgo de hepatotoxicidad.
- En caso de considerarse necesaria deberá hacerse bajo control ecográfico y deben de considerarse los riesgos con el paciente (consentimiento informado).

#### Cribado de enfermedad hematológica

- Antecedentes de enfermedad hematológica.
- Solicitar analítica que incluya hemograma y valores de folato intraeritrocitario.

**Cribado de enfermedad renal**

- Solicitar analítica que incluya creatinina, urea, electrólitos y sedimento de orina.
- Calcular el aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular en los pacientes de más de 60 años, los valores de creatinina séricos elevados o los antecedentes que sugieran un daño renal potencial.

**Cribado de enfermedad pulmonar**

Se han descrito casos de neumonitis y fibrosis pulmonar en asociación con el metotrexato. De todos modos, se trata de un fenómeno infrecuente en los pacientes con psoriasis en tratamiento con dosis bajas de metotrexato. Se debería realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento porque puede ser útil en caso de que posteriormente aparezcan síntomas respiratorios, y también para descubrir focos de tuberculosis antigua que podría reactivarse como consecuencia del efecto inmunosupresor del metotrexato.

**En pacientes fértiles en edad de concebir**

El metotrexato es un fármaco teratógeno, por lo que todos los pacientes (varones y mujeres) deberían evitar la concepción durante y hasta 6 meses después de haber finalizado el tratamiento.

En mujeres en edad fértil se deberían realizar tests de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

**RECOMENDACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO Y SEGUIMIENTO**

- La supervisión del tratamiento debería hacerla siempre un dermatólogo.
- Se debe administrar una única dosis semanal, dando al paciente instrucciones claras y por escrito. Un error de dosificación (p. ej., tomar la dosis cada día, en vez de semanalmente) puede ser mortal debido a la mielosupresión que puede provocar.
- La pauta en 3 tomas repartidas cada 12 h es poco útil, porque complica la realización del tratamiento, y existe un mayor riesgo de hepatotoxicidad y error en la administración por parte de los pacientes, si son mayores. Además, está basada en la premisa de que, así, se interferiría más el ciclo celular del queratinocito. Sólo estaría justificada en caso de náuseas o malabsorción del fármaco.
- La dosis inicial de metotrexato es de 5 mg en adultos sanos, y se incrementará en intervalos de 2,5 a 5 mg hasta un máximo de 25-30 mg semanales.
- En ancianos o pacientes con afección renal, la dosis inicial debería ser de 2,5 mg semanales.
- La dosis de mantenimiento dependerá del control de la enfermedad. No hay que pretender que el paciente esté completamente libre de lesiones.
- Los pacientes que reciben una dosis semanal no superior a los 15 mg parecen tener un riesgo muy bajo de hepatotoxicidad.
- Todos los pacientes deben tomar concomitantemente 5 mg al día de ácido fólico. A pesar de que hay pautas in-

termitentes se ha visto que el tomar el ácido fólico a diario no interfiere con la acción del metotrexato, es más cómodo de administrar, y previene los efectos secundarios.

- Las primeras 2 semanas, y después de cada aumento de dosis, se debe realizar un control analítico que incluya un hemograma, urea, creatinina, electrolitos y enzimas hepáticas.
- El metotrexato es un fármaco de acción lenta y hay que avisar a los pacientes que la respuesta clínica completa para cada aumento de dosis puede tardar varias semanas en alcanzarse.

**MONITORIZACIÓN DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON METOTREXATO**

- Una vez llegado a la dosis de mantenimiento, se debería realizar un análisis de sangre que incluya un hemograma, urea, creatinina, electrolitos y enzimas hepáticas cada 8-12 semanas.
- En caso de incrementos del volumen corpuscular medio (VCM) eritrocitario se deberían determinar los valores de folato intraeritrocitario.
- Cada 3 meses se deberían determinar los valores de PIIINP.
- La biopsia hepática sólo debería realizarse en los pacientes con valores persistentemente elevados de PIIINP (p. ej., superiores a 4,2 ng/ml en varias determinaciones).

**PROBLEMAS Y EFECTOS SECUNDARIOS DURANTE EL TRATAMIENTO**

*Náuseas y vómitos.* Pueden ocurrir hasta en un 25% de los pacientes. Aparecen, generalmente, al cabo de 12 h de la ingesta y persisten hasta 3 días después. Para evitarlos, se puede intentar: reducir la dosis, tomar el metotrexato con la comida, administrar el metotrexato por vía intramuscular o subcutánea, o bien fraccionar la dosis en 3 partes y administrar cada parte a intervalos de 12 h. En caso de que el tratamiento antiemético estándar no sea eficaz, se puede administrar ondansetrón 1 h antes y 11 h después de la administración del metotrexato<sup>41</sup>.

*Suplementos de ácido fólico.* Un VCM alto en pacientes que toman metotrexato, generalmente, indica una deficiencia relativa de ácido fólico, y se debe tratar con suplementos de ácido fólico (5 mg/día) mientras se continúe el tratamiento con metotrexato. Si, a pesar de los suplementos de ácido fólico y haber excluido otras causas (valores de vitamina B<sub>12</sub>, alcohol...) el VCM es > 106 fl, se debe suspender el tratamiento con metotrexato.

Tal como se ha indicado previamente, se aconseja prescribir ácido fólico (5 mg/día) de forma sistemática a todos los pacientes en tratamiento con metotrexato, ya que se ha demostrado que el ácido fólico no reduce la eficacia del metotrexato y la mielotoxicidad casi siempre se produce en el contexto de un déficit relativo de ácido fólico.

*Mielosupresión.* El riesgo de mielosupresión en los pacientes con metotrexato incrementa rápidamente en las siguientes situaciones:

TABLA II. Grados de daño hepático inducidos por el metotrexato, según el sistema Roenigk<sup>17</sup>

ESTEATOSIS	PLEOMORFISMO NUCLEAR	FIBROSIS	INFLAMACIÓN PORTAL	GRADO
No/leve	No/leve	No	+/- leve	1
Moderada/grave	Moderado/grave	No	Moderada/grave necrosis hepatocelular	2
+/-	+/-	Leve	+/-	3 a
+/-	+/-	Moderada/grave	+/-	3 b
+/-	+/-	Cirrosis	+/-	4

- Insuficiencia renal, especialmente en los ancianos.
- Administración conjunta de fármacos que reducen su eliminación renal (p. ej., AINE, probenecid) o aumentan la actividad antifolato (p. ej., trimetoprim, sulfonamidas, fenitoína).
- Déficit de folato.

*Hepatotoxicidad.* Hay que tener en cuenta que:

- Si las cifras de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y transaminasa glutámico pirúvica (GPT) son superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad, se deberá suspender el tratamiento con metotrexato o disminuir su dosis.
- Se debe considerar realizar una biopsia hepática si los valores de las enzimas hepáticas o del PIIINP en suero están persistentemente elevadas.
- Si la histología hepática muestra una fibrosis severa o cirrosis (grados 3b o 4 de Roenigk<sup>17</sup>; tabla II) se deberá suspender la administración de metotrexato, a no ser que la enfermedad del paciente sea lo suficientemente grave y no existan alternativas terapéuticas.
- Si la histología hepática muestra una fibrosis leve a moderada (grados 2 o 3a de Roenigk) se puede seguir administrando el metotrexato, siempre y cuando se evite estrictamente el consumo de alcohol y se monitorice estrechamente al paciente.
- Si la histología hepática indica presencia de fibrosis, se deberá considerar repetir una nueva biopsia hepática después de que se hayan administrado 3 g más de metotrexato.

*Toxicidad pulmonar.* Esta complicación parece ser más frecuente en los pacientes con artritis reumatoide que toman metotrexato que en la psoriasis. Si aparecen síntomas pulmonares (tos seca, persistente) se debe suspender el metotrexato hasta que se excluya la existencia de toxicidad pulmonar.

*Carcinogénesis.* El riesgo carcinogénesis del metotrexato parece ser relativamente bajo en comparación con otros tratamientos sistémicos comúnmente utilizados en la psoriasis. De todos modos, existen algunas evidencias de que el metotrexato en combinación con PUVA puede conferir un mayor riesgo de desarrollar cáncer cutáneo, por lo que esta combinación se debería evitar.

*Sobredosis.* Las manifestaciones de la toxicidad aguda incluyen la mielosupresión, la ulceración de mucosas

(sobre todo la oral) y raramente la necrólisis cutánea. Esta última complicación también se observa ocasionalmente en pacientes con psoriasis activa muy extensa cuando se incrementa demasiado rápido la dosis de metotrexato. La sobredosis relativa generalmente está precipitada por factores que interfieren en la excreción renal del metotrexato por interacciones farmacológicas. En estos casos de sobredosis de metotrexato, el antídoto que se debe administrar es el ácido folínico.

*Falta de respuesta.* La biodisponibilidad del metotrexato oral es muy variable y significativamente baja comparada con la administración parenteral, por lo que en pacientes que presenten una respuesta inadecuada al tratamiento deberíamos plantearnos la posibilidad de la administración subcutánea o intramuscular<sup>43-48</sup>.

## CONCLUSIÓN

El metotrexato es un fármaco muy útil en el tratamiento de la psoriasis. En algunos estudios se ha visto que tiene una eficacia similar a la ciclosporina y que se puede alcanzar una mejoría superior o igual al 75% del PASI en el 60% de los pacientes con psoriasis moderada a grave<sup>3</sup>. Se trata, además, de un fármaco económico comparado con otras opciones terapéuticas, y que podría administrarse durante períodos prolongados si se siguen correctamente las guías planteadas. Además, la posibilidad de monitorizar la hepatotoxicidad con determinaciones seriadas de PIIINP, evitando las biopsias hepáticas que lo hacen impopular entre dermatólogos y pacientes, pueden ayudar a «redescubrir» este fármaco que en ocasiones queda olvidado en el fondo de saco del arsenal terapéutico dermatológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity: Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci.* 1951;221:176-82.
2. Heydendaal VM, Spuls PI, Opmeer BC, De Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus ciclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:658-65.
3. Stern RS. A promising step forward in psoriasis therapy. *JAMA.* 2003; 290:3133-5.
4. Boffa MJ. Methotrexate for psoriasis: current European practice. A postal survey. *J EADV.* 2004;19:196-202.
5. Baggott JE, Morgan SL, Sams WM. Urinary adenosine and aminoimidazolecarboxamide excretion in methotrexate treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135:813-7.

6. Yamasaki E, Soma Y, Kawa Y. Methotrexate inhibits proliferation and regulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 by cultured human vein endothelial cells. *Br J Dermatol.* 2003;149:30-8.
7. Carmichael AJ, Motley RJ, Finlay AY. Methotrexate associated hepatic complications and monitoring protocols in UK dermatology [abstract]. *Br J Dermatol.* 1992;127 Suppl 40:18.
8. Ryan JG, Barry J, Bourke J. Methotrexate monitoring: a countrywide analysis of dermatology and rheumatology monitoring policies [abstract]. *Br J Dermatol.* 2004;151 Suppl 68:55-6.
9. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med.* 1991;90:711-6.
10. Langman G, Hall PM, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1395-401.
11. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1515-24.
12. Wright MC, Issa R, Smart DE. Glutathione stimulates the apoptosis of human and rat hepatic stellate cells and enhances the resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterology.* 2001;121:685-98.
13. Iredala JP. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ.* 2003;327:143-7.
14. Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1227-31.
15. Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ. The J677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2525-30.
16. Warren RB, Griffiths CEM. The potential of pharmacogenetics in optimising the use of methotrexate for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2005;153:869-73.
17. Roeingk HH, Auerbach R, Mailbach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:478-85.
18. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:249-59.
19. Boffa MJ, Chalmers RJ, Haboubi NY. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *Br J Dermatol.* 1995;133:774-8.
20. Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:391-9.
21. Bissell DM. Assessing fibrosis without a liver biopsy: are we there yet? *Gastroenterology.* 2004;127:1847-9.
22. Boffa MJ, Smith A, Chalmers RJ. Serum type III procollagen aminopeptide for assessing liver damage in methotrexate-treated psoriatic patients. *Br J Dermatol.* 1996;135:538-44.
23. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:531-4.
24. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a ten year follow-up. *Br J Dermatol.* 2001;144:100-3.
25. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol.* 2005;152:443-9.
26. Maurice PDL, Maddox AJ, Green CA. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type II procollagen. *Br J Dermatol.* 2005;152:450-7.
27. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol.* 2005;152:405-8.
28. Dam TN, Panizzon R, Jemec GBE. Methotrexate use and monitoring in Switzerland and Denmark. *Dermatology.* 2005;210:253.
29. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med.* 2003;163:218-24.
30. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbflesch JD, Marrero JA, Conjeevaran HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518-26.
31. Berg T, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, Zachoval R, et al. Does non-invasive staging of fibrosis challenge liver as a gold standard in chronic hepatitis C? *Hepatology.* 2004;39:1456-7.
32. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-92.
33. Sud A, Hui JM, Farrel GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology.* 2004;39:1239-47.
34. McHutchinson JG, Blatt LM, De Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:945-51.
35. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Oshita M, Katayama K, Kato M, et al. Circulating matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as serum markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Relationship to interferon response. *J Hepatol.* 1997;26:574-83.
36. Imbert-Bismut F, Ratzin V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357:1069-75.
37. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, De Boer B, Garas G, et al. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem.* 2003;49:450-4.
38. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2004;41:935-42.
39. Rosenberg WM, Voelkeber M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004;127:1704-13.
40. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem.* 2005;51:1867-73.
41. Blanco R, González-Gay MA, García-Porrúa C, Ibáñez D, García-Pais MJ, Sánchez-Andrade A. Ondansetron prevents refractory and severe methotrexate-induced nausea in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:590-2.
42. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, Van de Laar M. Bioavailability of higher dose MTX comparing oral and subcutaneous administration in patients with RA. *J Rheumatol.* 2004;31:645-8.
43. Herman RA, Van Pedersen P, Hoffman J, Furst DE. Pharmacokinetics of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci.* 1989;78:165-71.
44. Auvinet B, Jarrier I, Le-Lievre F, Pegon Y, Turcant A, Allain P. Comparative bioavailability of methotrexate given orally or intramuscularly in rheumatoid arthritis [carta]. *Presse Med.* 1992;21:822.
45. Oguey D, Kollier F, Gerber NJ, Reichen J. Effect of food on the bioavailability of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:611-4.
46. Korber H, Iven H, Gross WL. Bioavailability and pharmacokinetics of methotrexate and its metabolite 7-hydroxy-MTX after low dose MTX (25 mg) in patients with chronic rheumatoid diseases [abstract]. *Arthritis Rheum.* 1992; Suppl 35:S142.
47. Rau R. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1412.