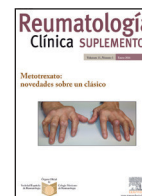




Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Metotrexato: novedades sobre un clásico

Metotrexato en el tratamiento de la psoriasis

Gregorio Carretero Hernández

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

RESUMEN

Palabras clave:

Psoriasis
Metotrexato
Terapia antipsoriásica

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, de base genética, mediada inmunológicamente, con manifestaciones cutáneas preeminentes y asociada a comorbilidades sistémicas (osteoarticular, cardiovascular, diabetes, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía isquémica, síndrome metabólico, ictus, hepatopatía, enfermedad psiquiátrica), lo que hace que su limitación patológica se extienda más allá de la piel. Afecta aproximadamente al 2,4% de la población española y, dado que actualmente no se dispone de curación definitiva, se requiere terapia a lo largo de la vida del paciente ajustada al control clínico de esta. Los tratamientos sistémicos clásicos (metotrexato, acitetrina, ciclosporina, luz ultravioleta), junto con las denominadas terapias biológicas disponibles actualmente (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab), permiten al dermatólogo disponer de un arsenal terapéutico más amplio y disponer, por lo tanto, de mayores posibilidades de control de pacientes con psoriasis grave y/o extensa. El metotrexato, un fármaco clásico en la terapia antipsoriásica, sigue siendo de gran utilidad, tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos sistémicos, en especial como rescate o combinación con los biológicos. El objetivo de este artículo es establecer el papel del metotrexato en el tratamiento de la psoriasis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Methotrexate in the treatment of psoriasis

ABSTRACT

Keywords:

Psoriasis
Methotrexate
Anti-psoriatic therapy

Psoriasis is a genetic, immune-mediated inflammatory disease with preeminent cutaneous manifestations associated with systemic comorbidities (osteoarticular, cardiovascular, diabetes, obesity, intestinal inflammatory disease, ischemic heart disease, metabolic syndrome, stroke, liver disease, psychiatric disease). Consequently, this disease has repercussions that go far beyond the skin. Psoriasis affects approximately 2.4% of the Spanish population. Currently, there is no definitive cure and consequently patients require life-long treatment, with period adjustments based on the results of monitoring. Classic systemic therapies (methotrexate, acitretin, cyclosporine, ultraviolet light), together with currently available biological therapies (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab) provide dermatologists with a broader therapeutic armamentarium and therefore with greater possibilities for controlling severe and/or extensive psoriasis. Methotrexate, a classic drug in anti-psoriatic therapy, continues to be highly useful both in monotherapy and in combination with other systemic drugs, especially as rescue therapy or combined with biological agents. The aim of this article is to establish the role of methotrexate in the treatment of psoriasis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis (Ps) es una enfermedad inflamatoria sistémica, que se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas y/o pústulas a nivel cutáneo, de base inmunológica, predisposición genética y origen multifactorial, que afecta al 1-3% de la población mundial. En un estudio reciente en España se ha estimado que tiene una prevalencia del

1,17-2,3% en la población española¹. A pesar de la multitud de opciones terapéuticas disponibles y de los numerosos avances en el tratamiento desarrollados durante la última década, ningún agente se muestra eficaz de forma constante en el control de la enfermedad a largo plazo, por lo que el tratamiento debe ser individualizado según las características clínicas, estilos de vida y comorbilidades del paciente, y para su control requiere ajustes o cambios de estrategia terapéutica.

El metotrexato (MTX) se utilizó por primera vez en el tratamiento de la Ps en 1958², y en 1972 su indicación en el tratamiento de la Ps recibió la aprobación de la Food and Drug Administration. Su uso en

Correo electrónico: gcarreteroh58@gmail.com

la práctica clínica se basa más en la experiencia acumulada que en la disponibilidad de datos obtenidos a partir de estudios o ensayos clínicos diseñados para su valoración, que son escasos y/o diseñados con sesgos importantes.

Indicaciones en psoriasis

El MTX está indicado en adultos como tratamiento sistémico en la Ps en placas moderada-grave, la Ps palmoplantar, la eritrodermia psoriásica, la Ps ungueal, la Ps pustulosa generalizada y, muy especialmente, en los casos en los que se asocia artritis psoriásica. Es una buena alternativa terapéutica en Ps ante la falta de respuesta a otros tratamientos, como los tópicos (corticoides, derivados de la vitamina D₂), acitretina, PUVA/UVB de banda ancha-estrecha o no disponibilidad o rechazo de los anteriores. A pesar de no tener indicación aprobada para su uso en niños —sí la tiene para la artritis reumatoide infantil—, está muy extendido su uso en esta población, como indicación compasiva. Suele ser bien tolerado y el control de riesgo de toxicidad es similar al uso en adultos.

Cuando se plantea la prescripción de MTX deben valorarse cuidadosamente las contraindicaciones y precauciones especiales de empleo de este medicamento (tabla 1).

Posología y vía de administración en psoriasis

El uso principal de MTX en Ps es en monoterapia, aunque se puede combinar con los otros fármacos antipsoriásicos (fototerapia, ciclosporina, acitretina) o con los nuevos biológicos aprobados (anti-TNF, ustekinumab), con el fin de intensificar y alcanzar el objetivo terapéutico o, especialmente, impedir la formación de anticuerpos inhibidores anti-TNF que reduzcan la eficacia de esos fármacos^{3,4}.

Tabla 1

Contraindicaciones de uso de metotrexato

Relativas
• Insuficiencia renal (ajustar dosis) ^a
• Alteración de enzimas hepáticas persistente ^b
• Hepatitis activa o recurrente ^b
• Cirrosis
• Consumo excesivo de alcohol ^{a,b}
• Interacción medicamentosa ^{a,b}
• Medicación organotóxica concomitante ^{a,b}
• Infecciones activas (especialmente crónicas como TBC o VIH)
• Inmunosupresión o inmunosupresores (excepto biológicos)
• Evitar embarazo y fertilidad (durante este y al suspenderlo al menos 3 meses en varones y 1 ciclo ovulatorio en mujeres)
• Vacunación reciente con agentes vivos
• Úlcera gástrica activa
• Obesidad (IMC > 30) ^b
• Diabetes mellitus ^b
• Hiperlipidemia ^b
• Hipoalbuminemia ^a
• Carencia/falta de aporte de ácido fólico ^{a,b}
• Paciente no colaborador/no cumplidor ^a
• Edad avanzada ^a
Absolutas
• Embarazo o lactancia/concepción varón
• Anemia, leucopenia y trombocitopenia importantes
• Alcoholismo
• Úlcera péptica aguda
• Insuficiencia respiratoria importante
• Inmunodeficiencia

IMC: índice de masa corporal; TBC: tuberculosis; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aFactores asociados a toxicidad hematológica.

^bFactores asociados a toxicidad hepática.

Tras varias proposiciones históricas para determinar la dosificación eficaz de MTX en Ps (dosis bisemanales de 50-75 mg por vía parenteral, dosis mínimas diarias de 0,5-0,6 mg cada 4-6 h durante 10 días seguidos al mes, o incluso se ha valorado la aplicación tópica directa en las placas de Ps)⁵, se ha consolidado su administración en pauta semanal en dosis única⁶ o repartida en 3 dosis cada 12 h en un período de 24 h (régimen de Weinstein)⁷. Esta partición de dosis persigue obtener la máxima eficacia reduciendo la toxicidad y efectos adversos asociados (principalmente gastrointestinales), sin que haya evidencia suficiente que lo sustente, y solamente se dispone de un único estudio que comprueba menor toxicidad cuando se administra diariamente⁸.

El rango terapéutico del MTX en Ps según ficha terapéutica varía de 7,5 a 30 mg, si bien existe evidencia de que el aumento de dosis por encima de los 20 mg no suele conseguir mayor beneficio terapéutico en Ps⁹ y sí, sin embargo, mayor toxicidad potencial, por lo que se aconseja no sobrepasar la dosis de 25 mg/semana¹⁰. En la práctica se suele iniciar el tratamiento con MTX en Ps a dosis de 10-15 mg/semana.

El MTX se encuentra disponible en el mercado en comprimidos, jeringuillas precargadas y viales para administración intravenosa. Por lo general, la toma oral de MTX es la vía preferida de administración en Ps¹⁰, si bien se puede recurrir a la administración subcutánea para reducir —supuestamente, no confirmado mediante estudios específicos en Ps, aunque sí en artritis reumatoide¹¹— sus efectos gastrointestinales y aumentar la eficacia terapéutica. La vía subcutánea puede ser de elección en pacientes con Ps extensa y/o grave, en donde hay que valorar la necesidad de iniciar con dosis medias altas de MTX (15-20 mg/semana), sobre la base de la ventaja de la mejoría de la biodisponibilidad del fármaco (se evita la saturación del transporte gastrointestinal que aparece a dosis orales altas —aunque solo demostrado en estudios de artritis¹¹—) y la evitación de efectos gastrointestinales, más probables cuanto mayor es la dosis oral.

Ajuste de dosis en psoriasis

El MTX en Ps no se ajusta por peso y no se dispone de estudios diseñados para orientar la dosis óptima en Ps. Por lo tanto, la elección y las modificaciones de la dosis de MTX se realizan por criterio clínico y varían según la respuesta clínica obtenida o la tolerancia al fármaco. Las modificaciones de dosis se pueden realizar al alza, en caso de falta de respuesta clínica, o a la baja, en caso de toxicidad leve, uso en combinación o búsqueda de dosis mínima eficaz tras conseguir estabilizar la enfermedad.

Con el fin de reconocer precozmente y evitar la hipersensibilidad al fármaco —hecho solo comprobado cuando se utiliza el fármaco a dosis altas, oncológicas—, se ha propuesto históricamente utilizar una dosis de prueba inicial y hacer aumento progresivo de dosis de forma paulatina, según respuesta y/o toxicidad. Sin embargo, no parece tener mucho sentido mantener una actitud rígida ante esta, por carecer de evidencia que la respalde⁵. Lo prioritario, independientemente de la dosis de uso inicial elegida, es hacer un seguimiento estrecho del paciente en las primeras semanas de tratamiento.

Eficacia en la psoriasis (tabla 2)

El efecto terapéutico del MTX suele aparecer de forma progresiva a lo largo de las primeras 4 a 8 semanas siguientes al inicio del trata-

Tabla 2

Eficacia del metotrexato en psoriasis (PASI a las 12 semanas)

Dosis progresivas	PASI 75 (%)	PASI 90 (%)
7,5-15 mg/semana 18 ¹⁴	25	11
15-22,5 mg/semanas 17, 19, 20 ^{8,12,16,17}	60	40

PASI: Psoriasis Activity Skin Index.

miento, pero es muy variable entre pacientes y se relaciona con la dosis utilizada (25 mg superior a 10 mg)¹².

No se dispone de ensayos clínicos correctamente diseñados para la valoración de la eficacia de MTX en monoterapia en la Ps¹³, y los datos disponibles hacen referencia a ensayos en los que se ha comparado el MTX a dosis variables frente a otros fármacos.

En 2 estudios en los que se valoraba la eficacia comparada de MTX frente a ciclosporina se obtuvo una respuesta PASI 75 del MTX en la semana 12 del 60%, y una PASI 90 del 40¹⁴ y del 58%¹⁵, respectivamente. En ambos estudios se comprobó que la eficacia de ciclosporina era superior a la de MTX, si bien asociada a mayor frecuencia de acontecimientos adversos.

En otros 2 estudios que valoraron la eficacia de MTX frente a fármacos anti-TNF se comprobó que MTX frente a adalimumab alcanzaba una respuesta PASI 75 a la semana 16 en el 38% de los pacientes⁹ y un 42% frente a infliximab¹⁶. También, en ambos estudios se demostró la eficacia superior de adalimumab e infliximab frente a MTX.

Combinaciones

La consideración de combinar MTX con algún otro fármaco en Ps se plantea en diversas situaciones clínicas: cuando no se consigue respuesta terapéutica adecuada, como estrategia de rescate transitorio ante la fluctuación de respuesta, con el fin de mantener la eficacia conseguida o con la intención de reducir los riesgos de toxicidad asociada y permitir la continuación del tratamiento.

La combinación con ciclosporina ha demostrado ser superior al placebo y al MTX en monoterapia en un estudio con 72 pacientes con artritis psoriásica¹⁸, en el que se alcanzó una mejoría significativa tanto del PASI como de la artritis. Esta combinación permite reducir la dosis y la toxicidad de ambos medicamentos, con gran efectividad^{19,20}, si bien hay que tener en cuenta que aumenta el riesgo de inmunosupresión.

En un estudio en 24 pacientes con Ps moderada-grave se puso de manifiesto la eficacia de MTX en combinación con fototerapia (ultravioleta B de banda estrecha²¹), que consiguió que el 91% de los pacientes alcanzara PASI 90 a las 24 semanas (comparado con el 38% en el grupo que solamente recibió fototerapia). De forma similar, otro estudio que comparó la combinación de MTX y PUVA con ambos tratamientos en monoterapia, objetivó un aclaramiento más rápido en los pacientes tratados con la terapia combinada²². No obstante, hay que tener en cuenta que la combinación de MTX con fototerapia aumenta el riesgo de fototoxicidad y, por lo tanto, el riesgo potencial de desarrollar cáncer cutáneo (no melanoma).

La utilización conjunta con retinoides sistémicos (acitretina o etretinato), también se ha estudiado en estudios pequeños no aleatorizados (casos aislados o series de casos) y ha mostrado alta eficacia, aunque esta combinación asocia mayor probabilidad de hepatotoxicidad^{23,24}, por lo que requerirá un criterio más selectivo de pacientes y mayor farmacovigilancia.

Sin duda, donde mayor éxito ha tenido el uso combinado de MTX con otros fármacos ha sido a partir de la introducción de los fármacos biológicos para el tratamiento de la Ps. En este contexto, el MTX puede estar indicado como medicamento de rescate en pacientes tratados con fármacos biológicos antipsoriásicos que presentan pérdida de eficacia o fenómeno de rebote. La utilización de dosis bajas de MTX es especialmente útil asociado a infliximab, al impedir o reducir el desarrollo de anticuerpos inhibidores anti-TNF y mantener así la eficacia del fármaco^{3,4}. Algunos estudios abiertos también han sugerido la optimización de la respuesta clínica mediante la combinación de dosis bajas de MTX con etanercept^{25,26} o adalimumab²⁷.

Toxicidad y efectos secundarios

Aproximadamente, un 30% de los pacientes tratados con MTX presenta algún tipo de toxicidad. Esta suele ser leve-moderada en la mayoría de los casos, si bien puede llegar a ser letal en un porcentaje re-

ducido de pacientes, con una tasa de mortalidad cifrada en el 1,2 por 100.000 pacientes tratados²⁸. La toxicidad por MTX depende de la concentración extracelular del fármaco (dosis) y del tiempo de exposición a este (duración del tratamiento). La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el uso de MTX a dosis bajas semanales para el tratamiento de la Ps son leves (principalmente gastrointestinales y mucocutáneas) y las más graves (hematológicas, hepáticas y pulmonares) son infrecuentes, con una mortalidad asociada decreciente en este orden²⁹, y a menudo asociadas a factores predisponentes previos.

De forma esporádica, es posible que aparezcan erosiones de las placas de Ps tras las primeras tomas del medicamento, habitualmente de carácter leve y cuya única peculiaridad es la de reconocer este fenómeno para no interpretar la falta de respuesta a MTX y subir la dosis tentativamente.

Selección de pacientes y manejo clínico

La indicación de tratamiento con MTX ha de ser individualizada, para conseguir el mayor beneficio terapéutico con el menor riesgo de toxicidad posible³⁰ y alargar su uso en el tiempo el máximo. Debe iniciarse con una historia detallada y el examen físico del paciente valorando el tipo de Ps, la gravedad (PASI/BSA/PGA/DLQI)^{30,31} y el tiempo de evolución, la presencia o no de artritis, la respuesta a medicamentos previos, la presencia de comorbilidades o contraindicaciones (relativas o absolutas) al uso de MTX y el uso de medicamentos concomitantes que puedan producir interacciones.

Antes de iniciar el tratamiento debe hacerse un cribado basal, clínico y analítico, que incluya (tabla 3): hemograma completo, pruebas de función hepática y renal, bioquímica y, si procede, test de

Tabla 3

Cribado de pacientes candidatos a tratamiento con metotrexato (MTX)

<i>Historia clínica</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de psoriasis • Perfil evolutivo • Artritis/artralgias • Respuesta tratamientos previos • Contraindicaciones/riesgos
<i>Estudios basales</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Valoración física y dermatológica • Hemograma • Función renal y hepática • Infecciones virales • PPD (Mantoux) • Radiografía de tórax • Evitar/descartar concepción
<i>Estudios seguimiento</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Revaloración física y dermatológica • Hemograma • Función renal <ul style="list-style-type: none"> – Función hepática. Hepatotoxicidad – Factores de riesgo – 3,5/4 g acumulados – Enzimas hepáticas – PIIINP – Biopsia: no de rutina • Proteinograma • Cribado TBC • Valores <ul style="list-style-type: none"> – Ácido fólico (opcional) – PIIINP (según disponibilidad) – MTX (opcional)
<i>Línea de contacto fácil y directa con la consulta de enfermería dermatológica</i>

PIINP: péptido aminoterminal de protocógeno III; PPD: derivado proteico purificado; TBC: tuberculosis.

embarazo y serología de virus (hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana). Algunos expertos recomiendan también la realización de Mantoux (y *booster*) o quantiferón y radiografía de tórax para descartar la presencia de tuberculosis latente en pacientes de alto riesgo, aunque esta última recomendación no está aceptada de forma universal. En mi opinión, sí debe realizarse, en el contexto de la valoración unificada de un paciente con Ps con indicación de tratamiento sistémico (clásico o biológico)³⁰, ya que con frecuencia estos pacientes hacen cambio a otros tratamientos de forma rápida, en los que sí es una exigencia dicha determinación.

En las primeras semanas se debe hacer una valoración de las 2 toxicidades de MTX más relevantes por su frecuencia: la hematológica y la hepática. Bastará realizar para ello un hemograma y una bioquímica hepática a las 2, 4 y 12 semanas, pero de forma individualizada, según riesgo personal. Posteriormente, según la respuesta terapéutica obtenida y los datos analíticos previos, se puede hacer un seguimiento de control clínico y analítico cada 3-6 meses según cada caso y a criterio del prescriptor, o siguiendo el consejo de las diversas guías y directrices publicadas^{29,20,32}.

Como en cualquier otra medicación sistémica, se requiere la cooperación y compromiso del paciente para el seguimiento de la terapia,

manteniendo un contacto presencial en la consulta de forma periódica con controles analíticos. El seguimiento protocolizado se puede modificar en función de riesgos asociados o alteración de pruebas previas. Debe asegurarse la anticoncepción, tanto femenina como masculina, durante el transcurso del tratamiento.

En la tabla 4 se hace un resumen del manejo aconsejado de MTX en Ps.

Conclusiones

El MTX fue el primer fármaco de uso sistémico aprobado para el tratamiento de la Ps. La amplia experiencia clínica de más de 50 años ha demostrado su eficacia, seguridad y comodidad utilizándose a dosis bajas semanales por vía oral o parenteral para el tratamiento de la Ps. Es especialmente útil para tratamiento a medio plazo, ya que el MTX es un medicamento de actuación lenta que requiere varias semanas para alcanzar la respuesta clínica. Su uso como tratamiento de inducción para control rápido de la enfermedad es menos deseable.

El uso clínico está limitado por su toxicidad y efectos adversos, pero una adecuada selección de los pacientes a través de una historia clínica minuciosa y un seguimiento clínico exhaustivo, permite de-

Tabla 4
Resumen del manejo aconsejado de metotrexato (MTX) en psoriasis

<p>Indicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artritis psoriásica • Psoriasis en placas (vulgar) • Eritrodermia psoriásica • Psoriasis palmoplantar • Psoriasis pustulosa • Psoriasis ungueal • Pérdida eficacia otros sistémicos • Pérdida eficacia UVB/PUVA • + anti-TNF <p>Contraindicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Embarazo: categoría D teratogenicidad (mujeres y varones) • Anemia, leucopenia, trombocitopenia • Alcoholismo, hepatopatía <p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 (12 semanas): 25-60 (dosis de 7,5 a 22,5 mg/semana) • PASI 90 (12 semanas): 11-40 (dosis de 7,5 a 22,5 mg/semana) <p>Dosificación</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7,5 a 25 mg/semana (oral 12 h en 1 o 2 días consecutivos) • 7,5 a 25 mg/semana (subcutánea, administración única) • Dosis terapéutica inicial: 7,5-15 mg (modificación según efectos) • Ajustar dosis a mínima eficaz <p>Dosis de prueba</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente nuevo: 50% dosis estándar (no exigible de forma rutinaria) • Repetidor: no exigible, salvo en situaciones de sospecha o riesgo de toxicidad y/o en pacientes de edad avanzada (50% dosis estándar) • Siempre valorar clínica y hematológicamente al paciente a las 1-2 semanas del inicio de tratamiento, independientemente de la dosis de inicio usada • Valorar hemograma y transaminasas <p>Aporte ácido fólico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asociar al menos 5 mg de ácido fólico 1 día/semana (24-48 h después de MTX) • Valorar individualmente la pauta o aporte diario en casos de déficit de folatos <p>Toxicidad grave</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depresión médula ósea • Toxicidad hepática • Neumonía intersticial 	<p>Toxicidad leve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea, náuseas, vómitos, anorexia • Mucositis, fotosensibilidad, erosión de placas de psoriasis <p>Precaución especial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Error de dosificación/error de toma • Riesgo hepático: enolismo, medicamentos con hepatotoxicidad • Hipoalbuminemia • Insuficiencia renal • Edad avanzada • Evitar gestación femenina y masculina <p>Estrategias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rotación • Secuenciación • Intermitencia • Combinación <p>Combinaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX + UVB-banda estrecha • MTX + ciclosporina • MTX + acitetrina • MTX + anti-TNF <p>Rotación/cambio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por efectos adversos o intolerancia • Dosis total acumulada 2,5 a 4 g (según riesgos asociados) • Falta de eficacia (objetivo terapéutico a las 12 semanas) • Consecución objetivo terapéutico (ajustar dosis y/o estrategia) <p>Cribado y seguimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examen físico y anamnesis basal • Cribado contraindicaciones/comorbilidades basal y periódica • Chequear listado de medicamentos que tome el paciente • Mantoux basal y anual • Radiografía de tórax (basal) • Serología VHB y VHC (a criterio VIH) • Primera valoración a las 1-2 semanas (hemograma y transaminasas) • Analítica basal y secuencial protocolizada
--	---

PUVA: psoraleno y luz ultravioleta; TNF: factor de necrosis tumoral; UVB: luz ultravioleta B; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tomada de referencia 29, con autorización.

terminar el grupo de pacientes con menor riesgo de desarrollar acontecimientos adversos durante el tratamiento con MTX.

Por lo tanto, y a pesar de que hoy día se encuentran disponibles varios y novedosos fármacos antipsoriásicos de mayor eficacia, el MTX sigue teniendo un papel importante en el tratamiento de la Ps, como primera elección, como medicamento de rescate ante pérdida de respuesta transitoria de otros fármacos o en asociación.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:504-9.
- Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm.* 1958;78:200-3.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden J, Smolen JS, Davis D, Macfarlane D, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor alpha Monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1552-63.
- Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007;56:1226-33.
- Carretero Hernández G. Metotrexato en psoriasis: ¿es necesaria una dosis de prueba? *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:1-4.
- Roenigk HH, Fowler-Bergfeld W, Curtis GH. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses. *Arch Dermatol.* 1969;99:86-93.
- Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol.* 1971;103:33-8.
- Radmanesh M, Rafiei B, Moosavi Z-B, Sina N. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate (MTX) for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Int J Dermatol.* 2011;50:1291-3.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-66.
- Montaudié H, Sbidian S, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systemic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 2:12-8.
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73-81.
- Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:573-88.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saig P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23 Suppl 2:1-70.
- Heydenaël VM, Spuls PI, Opmeer BC, De Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:658-65.
- Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:116-21.
- Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165:1109-17.
- Estudio RESTORE. Disponible en: http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_9522_0.pdf
- Fraser AD, Van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:859-64.
- Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanlı AY. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:520-4.
- Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, et al. Combination treatment with methotrexate and ciclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;141:279-82.
- Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1013-8.
- Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J Pak Med Assoc.* 2004;54:453-5.
- Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE. Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:22-6.
- Zachariae H. Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1984;120:155.
- Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:495-501.
- Driessen RJ, Van de Kerkhof PC, De Jong EM. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:460-3.
- Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:476-88.
- Lucas J, Ntuen E, Pearce DJ, Fleischer AB, Feldman SR. Methotrexate: Understanding the risk in psoriasis patients. *J Dermatolog Treat.* 2009;1:1-3.
- MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol.* 2005;152:405-8.
- 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.
- Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Dauden E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de Consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277-86.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824-837.