



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGIA

SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL

I M S S

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS CON AMETOPTERINA

Vo Bo

Ernesto Macotela Ruiz

DR. E. MACOTELA RUIZ

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :
DRA. CLAUDIA REYNOSO VON DRATELN



IMSS

MEXICO, D.F.



INST. MEX. DEL SEPTOR
HOSP. DE ESPEDES
DEL C.

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Ernesto Macotela Ruiz

* MAR. 2 1988 *
JEFATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

[Firma]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I.-	INTRODUCCION.....	1
II.-	GENERALIDADES DE LA PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIASICA.....	5
III.-	FARMACOLOGIA DE LA AMETOPTERINA.....	9
	A) QUIMICA.....	9
	B) ABSORCION Y METABOLISMO.....	9
	C) INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS....	10
	D) MECANISMO DE ACCION.....	11
IV.-	INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA AMETOPTERINA.....	13
V.-	MONITOREO DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS TRATADOS CON AMETOPTERINA.....	13
VI.-	HEPATOTOXICIDAD POR AMETOPTERINA.....	15
VII.-	OTRAS COMPLICACIONES Y EFECTOS COLATERALES.	17
VIII.-	PACIENTES Y METODOS.....	19
IX.-	RESULTADOS.....	22
X.-	DISCUSION.....	30
XI.-	RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	32
XII.-	BIBLIOGRAFIA.....	34

I.- INTRODUCCION

En nuestro país la psoriasis es una enfermedad frecuente que puede llegar a ser un problema en el desarrollo social de los pacientes, ya que en ocasiones resulta incapacitante para el individuo. Del total de los padecimientos incapacitantes en el Servicio de Dermatología y Micológia Médica del Hospital General Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional, la psoriasis representaba el 0.7% (29).

Han sido múltiples los tratamientos utilizados para la psoriasis extensa, uno de los medicamentos más efectivos para ésta es la ametofterina, la cual se encuentra disponible en nuestro medio. Para el uso de este fármaco se deben tomar en cuenta múltiples factores que serán analizados en este trabajo, tales como tipo de psoriasis, factores de riesgo para daño hepático, etc. Su indicación acertada así como la vigilancia de las alteraciones de laboratorio que pudiera ocasionar, son acciones muy importantes para determinar la evolución de los pacientes con este padecimiento, y que se encuentran recibiendo el medicamento mencionado.

En este trabajo se analiza la evolución tanto por clínica como por laboratorio de aquellos pacientes con psoriasis extensa que fueron inicialmente tratados en el Servicio de Dermatología del Hospital General del Centro Médico Nacional y que fueron captados en el Hospital de Especialidades del C.M.N.

No tratamos de apoyar o de rechazar el uso de la ametofterina en la psoriasis, la finalidad del estudio es conocer la evolución favorable o desfavorable en cada paciente y de esta manera evaluar en las conclusiones la utilidad de un recurso más en el tratamiento de esta enfermedad.

La psoriasis es una enfermedad de evolución

crónica que afecta la piel y las articulaciones, en piel está caracterizada por un índice de recambio epidermico muy alto. Willian diferenció la psoriasis de otros cuadros (1) a principios del siglo XIX, y desde entonces por su expresión clínica el diagnóstico en la mayoría de las veces resulta fácil. Sin embargo debido a que su etiología continúa siendo desconocida, el tratamiento ha sido uno de los problemas más importantes. En relación a este punto se han intentado diferentes y múltiples modalidades de tratamiento dependiendo del tipo de psoriasis, entre las que se encuentran los queratolíticos, los psoralenos más radiaciones ultravioleta tipo A (2), en algunos casos esteroides tópicos o por vía bucal, retinoides del tipo del etretinato (3), y antimetabolitos, de este último grupo uno de los medicamentos que más ha sobresalido por su efectividad en psoriasis extensa y/o artritis psoriásica es la ametopterina (4), la cual es un antagonista del ácido fólico que inhibe la síntesis del DNA y por lo tanto la replicación de las células, es por esto que los tejidos con un recambio celular rápido como lo es la epidermis son más susceptibles al efecto citotóxico.

Uno de los primeros en reportar que los pacientes con psoriasis presentaban mejoría con el uso de la ametopterina fue Gubner en 1951 (5), desde entonces existen numerosas publicaciones que se han relacionado tanto con el beneficio de la ametopterina en la psoriasis como con las complicaciones que puede producir en determinados casos, particularmente a nivel hepático.

El medicamento fue aceptado por la Food and Drug Administration en 1971. De las publicaciones inicialmente reportadas acerca de la ametopterina en la psoriasis, destaca la realizada por Rees (6) en 1967, en ese entonces comparó 3 formas de administración: las dosis diarias pequeñas por vía oral, dosis grandes dadas semanalmente y dosis

parenterales; todos los métodos fueron efectivos, sin embargo la vía parenteral demostró ser la más tóxica.

Ryan y cols. en 1964 utilizaron dosis orales en 14 pacientes encontrando alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático. Las anormalidades encontradas fueron en las transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica, así como la prueba de la bromosulfaleína, estas alteraciones volvieron a su valor normal seis días después de suspender el medicamento. Ningún paciente tuvo aumento de las bilirrubinas o de la fosfatasa alcalina. El valor de la TGO máximo encontrado fue de 95U y de la TGP de 122 U, con retención de la bromosulfaleína del 33%. Wright y cols., encontraron alteraciones de la función hepática en 10 pacientes que recibían la ametofterina por vía intramuscular a dosis de 25 a 50 mg de una a dos veces por semana y por 4 a 9 semanas, 4 pacientes tuvieron elevación de la TGO en forma leve y la fosfatasa alcalina fue normal. La dosis de ametofterina administrada en forma semanal y por vía oral la reportó Callaway (25) tratando 51 pacientes con psoriasis y 50% o más de superficie corporal afectada, 41 pacientes presentaron excelente evolución, en 10 los resultados clínicos fueron buenos y uno no presentó mejoría; en la mayor parte de los casos la mejoría ocurrió de 3 a 4 semanas; de los exámenes de laboratorio solo se alteraron los leucocitos disminuyendo en forma leve. Del 10 al 20 % presentaron náusea y ocasionalmente vómito.

Actualmente es bien conocido que las dosis administradas en forma semanal son las más efectivas y se han relacionado con menor número de complicaciones, asimismo la vía de administración más útil es la oral.

Nyfors reportó los resultados del tratamiento

con ametofterina en 248 pacientes con psoriasis, el estudio fue realizado de 1969 a 1975, el medicamento se administró por vía oral a dosis de 25 mg por semana, la mejoría clínica se presentó en 128 pacientes (52%), mejorando el 100%. 41 pacientes cursaron con artritis psoriasica, de los cuales en el 37% el dolor disminuyó considerablemente. El fármaco fue suspendido en 116 pacientes por presentar efectos colaterales. Se les realizó biopsia hepática pre y post tratamiento y se encontró cirrosis hepática en aproximadamente 10% de los pacientes, principalmente cuando la dosis acumulada se encontraba de 2 a 4 gramos (15).

Lo anteriormente expuesto refleja el interés que ha causado este medicamento en la psoriasis desde hace varias décadas, en este trabajo uno de los objetivos principales es analizar la evolución de los pacientes tratados en nuestro medio.

II.- GENERALIDADES DE PSORIASIS Y ARTRITIS PSORIASICA

. PSORIASIS

La psoriasis es una entidad que está considerada dentro de las dermatosis eritematoescamosas y que puede afectar también las articulaciones. Actualmente su etiología es desconocida. Celsus la describió probablemente a 35 a 40 años antes de Cristo (5) y posteriormente Willan en 1808 la diferenció de otros cuadros.

La tendencia familiar de la psoriasis ha conducido a que se realicen diferentes investigaciones acerca de esto, Watson y cols en 1972 sugirieron que la psoriasis es una enfermedad genética multifactorial que requiere de factores poligénicos y ambientales para su expresión clínica, este concepto fue apoyado posteriormente por Pietrzyk 10 años después. Los HLA relacionados con la psoriasis son el B-13, B-17, BW-16, y BW-37, los pacientes con HLA B-17 tienen mayor susceptibilidad para desarrollar psoriasis a una edad más temprana. También hay una mayor frecuencia de artritis psoriásica y psoriasis pustular en pacientes con HLA B-27, así como el HLA-B8 se asocia con psoriasis pustulosa palmo-plantar (9). Los HLA más frecuentemente encontrados en pacientes con psoriasis son el HLA-C y CW-6 (5).

La mayoría de los pacientes con psoriasis pueden proporcionarnos un antecedente de factores predisponentes de la psoriasis, entre estos se mencionan los traumatismos, las infecciones, estados emocionales, etc, puede presentarse en sitios de vacunación o en cicatrices, como expresión del fenómeno de Koebner el cual hasta la fecha no ha sido explicado (9).

Han sido múltiples las teorías relacionadas con la patogénesis de la psoriasis, y han incluido tanto mecanismos vasculares, metabólicos e inmunológicos. Algunos

autores como Pinkus en 1966 y Shubert en 1984 mencionan que la primera alteración sucede en los vasos sanguíneos, manifestada por dilatación de vénulas y linfáticos, y que estos cambios se presentan antes que los ocasionados en la epidermis (3). Los fenómenos inmunológicos que han sido estudiados en la psoriasis incluyen a los complejos inmunes circulantes, la disminución del número de linfocitos T, el depósito de IgG en la capa córnea entre otros (9). En un estudio realizado por Paciel en 1985 (26), encontró que la relación OKT-4/OKT-8 se encuentra disminuida en pacientes con psoriasis principalmente en los que cursan con actividad de la enfermedad.

- Manifestaciones clínicas

La manifestación típica de la psoriasis es una lesión eritematoescamosa de bordes bien definidos, el eritema indica la dilatación de los plexos vasculares superficiales y la escama traduce el aumento de la queratopoyesis, en la piel normal es de 457 horas y en la piel con psoriasis puede ser tan breve como 37.5 hr (17). El raspado metódico con cureta de Brocq es un método clásico que pone en evidencia las lesiones consideradas como características de la psoriasis, la roseola sangrante que se produce al realizar el raspado se denomina signo de Auspitz.

Las regiones más frecuentemente afectadas por la psoriasis son los codos, rodillas, piel cabelluda y región lumbosacra (5). Las uñas pueden presentar alteraciones frecuentemente manifestadas como puntilleo conocido como pozos de psoriasis, se puede presentar también coloración amarillenta u onicolisis. Se ha propuesto que la afección de las mucosas (boca y vagina) está ausente ya que estas superficies epiteliales normalmente tienen un recambio celular muy rápido así como la piel con psoriasis, sin embargo otras superficies mucosas tienen un recambio más lento como lo es la

mucosa del glande, en la cual se pueden presentar lesiones de psoriasis (5).

Las formas clínicas de la psoriasis son las siguientes: Psoriasis guttata o en gotas, constituida por la erupción de pequeños elementos de forma lenticular. Psoriasis circinada, con bordes redondeados en fragmentos de círculo. Psoriasis de morfología de eritema anular. Psoriasis universal. Psoriasis pustulosa, que es una forma rara y puede ser generalizada o localizada en manos y pies. Psoriasis de piel cabelluda. Psoriasis palmo-plantar. Psoriasis ungueal. Psoriasis del glande y del prepucio, que se presenta como máculas bien limitadas de color rosa, de aspecto escamoso y Psoriasis de los pliegues.

Las complicaciones son la artropatía y la eritrodermia secundaria. Además de la ametopterina, entre los agentes utilizados para el tratamiento de la psoriasis se encuentran el ácido salicílico tópico con petrolato, el primero actúa desnaturalizando las proteínas de la capa córnea (27), los corticoesteroides tópicos e intralesionales, psoralenos más radiaciones ultravioleta tipo A, la antralina, la cura de Goeckerman que consiste en la aplicación de alquitrán de hulla y exposición a radiaciones ultravioleta tipo B, y otros más recientemente usados como el etretinato (retinoide aromático) (5).

. ARTRITIS PSORIASICA

La prevalencia de la artritis psoriasica es de 6.8% y tiende a presentarse con más frecuencia en el sexo femenino (5). Los criterios más frecuentemente aceptados para el diagnóstico de este tipo de artropatía son: 1) la presencia de por lo menos una lesión de psoriasis, 2) la presencia de artritis inflamatoria y 3) la ausencia de factor reumatoide. Existen varias clasificaciones de la artritis

psoriasica, la más frecuentemente utilizada es la propuesta por Moll y Wright (8) que divide a la artritis psoriasica en 5 subgrupos descritos a continuación:

<u>TIPO</u>	<u>FRECUENCIA (%)</u>	<u>CARACTERISTICAS</u>
1) Oligoarticular asimétrica	70	Afecta MCF, IFP e IFD *
2) Simétrica	15	IFD
3) Afección de IFD	5	Cambios ungueales.
4) Artritis mutilante	5	Deformidad severa, afecta a pacientes jóvenes, presentan sacroilitis.
5) Espondilitis	5	Síntomas mínimos a pesar de los cambios radiológicos.

(Moll y Wright, 1973)

En general los pacientes con oligoartropatía asimétrica tienen un curso más favorable, que el resto de los tipos de artritis psoriasica, sin embargo el 25% puede progresar y complicarse con una sinovitis infiltrativa, erosión del cartilago y fibrosis capsular. El aparato gastrointestinal ha sido reportado con alteraciones en un pequeño porcentaje de pacientes con artritis psoriasica, algunos ejemplos raros son la amiloidosis secundaria del intestino delgado y la mala-absorción. (27)

* MCF: Articulaciones metacarpofalángicas.
IFP: Interfalángicas proximales.
IFD: Interfalángicas distales.

III.- FARMACOLOGIA DE LA AMETOPTERINA

A) QUIMICA

La ametofterina o metotrexate es un ácido 4-amino-4 deoxi N¹⁰ metilpteroilglutámico, su estructura molecular difiere del ácido fólico solamente en que este último tiene un grupo hidroxilo en lugar del grupo amino en la posición 4 y no tiene grupo metilo. La ametofterina se diferencia de la aminopterinina en que ésta no tiene tampoco grupo metilo.

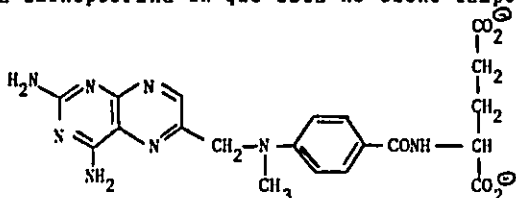


Fig. 1.- Fórmula estructural de la ametofterina.

La ametofterina es un ácido bicarboxílico débil, con un pK de 4.8 a 5.5, en el pH fisiológico es un lípido insoluble y está esencialmente ionizado. Su solubilidad en la orina humana está relacionada en forma directamente proporcional al pH, el medicamento se precipita en la orina ácida cuando su concentración excede 2×10^{-3} molar, mientras que su solubilidad con pH de 7 es 10 veces mayor; de ahí que la terapia a dosis altas puede ocasionar precipitación del medicamento en el riñón y causar daño renal. La alcalinización de la orina puede prevenir la nefropatía (13).

B) ABSORCION Y METABOLISMO

La ametofterina es mejor absorbida cuando el pH del estómago es ácido (7). Cuando se da por vía oral a los humanos se detectan niveles séricos a los 30 minutos, al-

canzando su concentración máxima de 1 a 2 horas, y no es detectable después de 6 horas. Tiene una vida media de 2-3 horas por vía oral y por vía intravenosa su vida media es menor de una hora. En el hígado y riñón de los humanos pueden encontrarse concentraciones significativas del fármaco.

Hay una excreción bifásica del medicamento que se puede determinar con la inyección de ametofterina tritíada administrada intravenosamente. Inicialmente el 40% es eliminado por la orina sin cambios en las primeras 48 horas, y el 60% de la radioactividad aparece en la orina dos semanas más tarde (6)

El metotrexate es metabolizado durante su circulación enterohepática por bacterias que habitan en el tracto intestinal, los metabolitos que han sido encontrados principalmente en el plasma son derivados poliglutamatos y ptericos; en la orina de pacientes con altas dosis se ha encontrado otro metabolito llamado 7-hidroximetotrexate, este compuesto es 4 veces menos soluble en la orina humana y puede contribuir a la nefropatía observada en pacientes con altas dosis del medicamento (13). Si se da una dosis de 30 mg/m^2 al 35% de la dosis absorbida se excreta como metabolitos.

En condiciones de una adecuada función renal, la depuración del medicamento del plasma es de 110 ml/min/m^2 . Del 1 al dos % de una dosis administrada intravenosamente se excreta por las heces, la excreción fecal después de la administración oral es proporcional a la dosis (13).

C) INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Los salicilatos y las sulfonamidas aumentan los niveles de ametofterina libre en el plasma por competencia de los fármacos por los sitios de unión a las proteínas plasmáticas. Otros medicamentos que aumentan la toxicidad

potencial del metotrexate son: el ácido para-aminobenzoico, los barbitúricos, la difenilhidantoína, el probenecid, la fenilbutazona, los anticonceptivos orales y la colchicina (4).

Existe una incidencia más elevada de leucopenia severa en pacientes que toman aspirina durante el tratamiento con ametofterina. La cefalotina y la hidrocortisona disminuyen la captación de ametofterina por las células de la leucemia (18). La hidrocortisona y la prednisona también disminuyen el efecto citotóxico de la ametofterina en las células de la médula ósea, mientras que la prednisolona y la dexametasona no parecen influir (14).

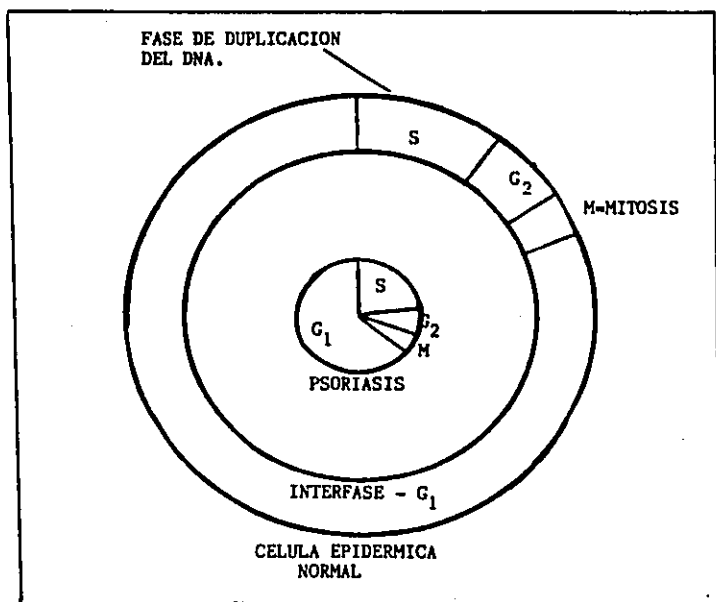
Los antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden interferir con la circulación enterohepática del metotrexate por inhibición de la flora intestinal (13).

D) MECANISMO DE ACCION

La ametofterina inhibe a la enzima dehidrofolato reductasa, la cual es responsable de la conversión del ácido fólico a cofactores de folato reducidos, estos cofactores son necesarios para la biosíntesis del ácido timidílico el nucleótido específico para el DNA, y la biosíntesis del ácido inosínico, el precursor de las purinas, necesarios para la síntesis de DNA y RNA. En los humanos el metotrexate parece inhibir más la síntesis de DNA que la de RNA, esto sugiere que la inhibición de la síntesis de timidilatos es el mecanismo más importante para explicar la citotoxicidad de la ametofterina (13). Los tejidos con recambio celular rápido son más susceptibles a la acción del metotrexate, la fase S del ciclo celular es la específicamente afectada (2) (Esquema 1). Se han propuesto dos principales teorías para explicar el mecanismo de acción del medicamento en las células de la epidermis, una de ellas se refiere a la inhibición

del ciclo celular, y otra que implica posiblemente mecanismos inmunológicos (11).

En 1985, Newton y cols (11) realizaron estudios en las placas de 7 pacientes con psoriasis, los cuales recibían el metotrexato por vía oral y encontraron un considerable número de muertes celulares en la epidermis después de 6 a 24 horas de recibir el medicamento.



Esquema 1.- Ciclo celular de la célula epidérmica normal y de la psoriasis. La fase S es inhibida por la ametopterina.(17)

IV.- INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA AMETOPTERINA

La decisión de administrar ametofterina para el tratamiento de la psoriasis debe ser individualizada. Cada paciente deberá evaluarse de acuerdo a la severidad de la enfermedad, el grado de incapacidad, y las condiciones generales de salud. Algunos ejemplos de indicaciones de metotrexate son: Eritrodermia psoriasisica, artritis psoriasisica, psoriasis pustular aguda tipo Von Zumbusch, psoriasis pustular localizada y psoriasis extensa.

Las contraindicaciones para el uso de metotrexate pueden ser absolutas o relativas, entre las primeras destacan el embarazo y la úlcera péptica activa, las contraindicaciones relativas son las siguientes: alteraciones de la función hepática o renal, anemia severa, leucopenia o trombocitopenia, excesivo consumo de alcohol y enfermedades infecciosas activas (como tuberculosis, pielonefritis, etc) Los hombres y mujeres en edad fértil deben evitar la concepción durante el tratamiento y por lo menos 12 meses después de suspender el medicamento (4).

V.- MONITOREO DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS TRATADOS CON AMETOPTERINA

Debe realizarse una valoración completa pre tratamiento que incluya: historia clínica, exámenes de laboratorio y radiografía de torax. Los principales exámenes de laboratorio que deberán ser solicitados son: biometría hemática completa, plaquetas, urea, creatinina, examen general de orina, depuración de creatinina, pruebas de funcionamiento hepático principalmente transaminasas glutámico pirúvica y oxalacética, fosfatasa alcalina y bilirrubinas (4).

Algunos autores como Roenigk mencionan la con

veniencia de la biopsia hepática pre tratamiento, sin embargo la dosis de ametofterina utilizada en nuestro medio es 2 veces menor que la reportada en la literatura anglosajona, por lo cual este método invasivo no es realizado sino hasta que esté indicado según la evolución del paciente y la dosis total acumulada.

La frecuencia de los exámenes de laboratorio y gabinete es variable dependiendo del tipo de examen. Los leucocitos y la cuenta de plaquetas deberá solicitarse con intervalo de 1 a 4 semanas, la hemoglobina, examen general de orina, creatinina, transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica así como la fosfatasa alcalina cada 3 a 4 meses, y en forma anual la depuración de creatinina y radiografía de torax (4).

VI.- HEPATOTOKICIDAD POR AMETOPTERINA

Está bien establecido que el metotrexate puede inducir daño hepático ocasionando en algunos pacientes fibrosis o cirrosis después del tratamiento a largo plazo (16). Los factores de riesgo para daño hepático causado por el medicamento son: enfermedad hepática, exposición previa a arsénico, obesidad, diabetes mellitus, insuficiencia renal y excesiva ingesta de alcohol. El tratamiento con dosis pequeñas diarias es más hepatotóxico que dosis mayores administradas semanalmente (24).

En 1982 Ashton y cols. estudiaron retrospectivamente a 38 pacientes con psoriasis tratados con ametofterina, de 1977 a 1982, se revisaron los estudios histopatológicos de hígado, pre y post tratamiento, así como las dosis que recibieron, el medicamento fue administrado por vía oral o intramuscular a razón de 30 mg por semana. La biopsia hepática fue realizada con intervalo de 1-2 años, clasificando los resultados histopatológicos en 4 grados: fibrosis leve, moderada, severa y cirrosis, además se detectó en algunos casos cambios grasos no específicos. La fibrosis hepática se presentó en el 24% de los pacientes, 2 presentaron cirrosis, la dosis acumulada fue de 1,955 mgr en un lapso de 28 meses; el 90% de los pacientes que cursaron con daño hepático tenían como factor de riesgo el alcoholismo (12).

Zacharine en 1987 realizó un estudio con 25 pacientes con psoriasis que recibían la ametofterina por vía oral cada semana, iniciando con 15 mg, los pacientes desarrollaron cirrosis, sin embargo debido a la severidad de la enfermedad continuaban recibiendo el medicamento a la dosis mínima posible, la dosis acumulada varió de 590 a 9,980 mgr con promedio de 3,130 mgr, la cirrosis inducida

por el metotrexato no fue extensa (19).

Se han realizado varias investigaciones para detectar oportunamente el daño hepático producido por la ametofterina, y se ha confirmado por algunos autores que las pruebas de funcionamiento hepático y los métodos no invasivos son inadecuados para este fin (4), es por esto que se recomienda realizar biopsia hepática después de una dosis acumulada promedio de 1.5 gr. Sin embargo también se han publicado estudios en los cuales se comparan los métodos invasivos y no invasivos, uno de estos trabajos es el de Coulson y cols (24), los cuales compararon los hallazgos del ultrasonido y la biopsia hepática, ellos recomiendan la ultrasonografía hepática en pacientes con psoriasis y metotrexato, concluyendo que los pacientes con ultrasonido hepático normal tienen 50% de probabilidades de tener hígado normal y aunque su efectividad no sea alta, podrá indicarse como ayuda diagnóstica por cada gramo acumulado del medicamento.

Las pruebas de funcionamiento hepático más alteradas con el uso de la ametofterina son las aminotransferasas y la excreción de bromosulfaleína (6).

Histopatológicamente el daño hepático puede manifestarse en grados variables por: infiltración grasa, inflamación portal, y fibrosis de los tabiques con extensión a los lóbulos (4).

VII.- OTRAS COMPLICACIONES Y EFECTOS COLATERALES

Las alteraciones pulmonares observadas en pacientes con ametofterina, aunque raras, han sido motivo de varias investigaciones. El metotrexate es capaz de producir neumonitis aguda y subaguda que consisten en fiebre, tos no productiva, disnea e infiltrado alveolar e intersticial en la radiografía de torax; con la suspensión del medicamento los signos y síntomas se resuelven en el 90% de los casos. Hasta 1976 se habían reportado 36 casos de neumonitis por metotrexate, 5 de estos ocurrieron en pacientes con dermatosis tales como psoriasis, micosis fungoide y pénfigos, el resto fue en pacientes con leucemia. No hubo relación con la vía de administración o la dosis total (20).

Kaplan en 1978 reportó el caso de un paciente con psoriasis que recibía ametofterina 5 mg por día por 9 meses cada año, en 1959 tenía radiografía de torax normal, y en 1967 presentaba dedos en "palillo de tambor" encontrándose asintomático, la radiografía de torax reveló en ese entonces infiltrado intersticial en las bases, 3 años después presentó tos, disnea e hipoxemia, se suspendió el medicamento y se dió tratamiento con oxígeno, vasodilatadores y drenaje postural, mejorando la sintomatología pero no la imagen radiológica. La patogenesis de la neumonitis es desconocida.

Más recientemente Phillips y cols. reportaron 2 pacientes que desarrollaron alteraciones pulmonares, uno presentó neumonitis aguda y otro fibrosis pulmonar progresiva, ambos pacientes presentaron estas complicaciones después de tratamiento a largo plazo con dosis bajas de ametofterina (21), el tratamiento consistió en la administración de glucocorticoides sistémicos. Los hallazgos histológicos en la enfermedad pulmonar inducida por ametofterina han sido re-

portados en pocos casos; en la neumonitis aguda se encuentra infiltrado de células mononucleares en alveolos y regiones perivasculares, granulomas no caseosos con células gigantes ocasionales, así como fibrosis intersticial moderada (20).

Los efectos adversos de la ametopterina son variables, los más frecuentes son la leucopenia y la náusea, otros incluyen: prurito, alopecia, equimosis, ulceración de las lesiones de psoriasis; depresión de la médula ósea, estomatitis ulcerosa, faringitis, enteritis, diarrea, cistitis, nefropatía, defectos en la espermatogénesis, teratogénesis, cefalea, vértigo, visión borrosa y depresión aguda (4).

VIII.- PACIENTES Y METODOS

Los pacientes con psoriasis tratados con ametofterina que iniciaron el tratamiento en el Hospital General Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional, se capturaron en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional a partir de Marzo de 1986. También se incluyeron en el estudio a los pacientes que recibieron el medicamento posterior a esa fecha y que contaran con los siguientes criterios: psoriasis diagnosticada por clínica e histopatología, afección mínima del 50% de la superficie corporal o con menor porcentaje pero que cursaran con artritis psoriasica. No se incluyeron a pacientes con hepatopatías, pacientes embarazadas, así como hombres y mujeres en edad fértil sin métodos anticonceptivos. Se excluyeron los pacientes que recibieron la ametofterina por menos de un mes.

Se revisaron los exámenes de laboratorio y gabinete solicitados antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente fueron evaluados a intervalos diferentes dependiendo del tipo de estudio. La biometría hemática, plaquetas y las pruebas de funcionamiento hepático fueron realizadas cada 2 meses, el examen general de orina, urea y creatinina cada 4 meses, y la radiografía de torax, así como la depuración de creatinina en forma anual. Si los pacientes presentaban datos clínicos de artritis psoriasica se indicaron radiografías de articulaciones, además de factor reumatoide.

Se consideraron los siguientes factores para la evaluación de cada paciente: edad, tipo y tiempo de evolución de la psoriasis, tratamientos previos tanto tópicos como por vía oral o parenteral, presencia y tiempo de evolución de la artritis psoriasica, utilizando como criterios

diagnósticos:

- a) Presencia de una o más placas de psoriasis.
- b) Presencia de artritis inflamatoria.
- c) Ausencia de factor reumatoide.

De acuerdo al tipo de afección articular se utilizó la clasificación de Moll y Wright (8) que incluye los siguientes tipos:

- 1.- Oligoarticular asimétrica.
- 2.- Oligoarticular simétrica.
- 3.- De predominio en articulaciones interfalángicas proximales.
- 4.- Artritis mutilante.
- 5.- Espondilitis.

Otros factores que se tomaron en cuenta fueron las enfermedades concomitantes y los factores de riesgo para hepatotoxicidad causada por la ametofterina, entre los cuales se encuentran la obesidad, diabetes mellitus, nefropatías, hepatopatías y alcoholismo. La evolución clínica del paciente fue evaluada de acuerdo al porcentaje de superficie corporal afectada, la intensidad del prurito, eritema y escama, señalada con una, dos, o tres cruces, dando para cada una de éstas valores de 25, 50 y 100 respectivamente, analizando con estos datos la significancia estadística; estas variables al igual que los exámenes de laboratorio fueron evaluados pre tratamiento, a los 2, 6, 12 y 20 meses después del tratamiento, y para los pacientes que recibieron el medicamento por más tiempo se tomó en cuenta la evolución hasta el último mes de haber recibido la ametofterina, para fines de este estudio el seguimiento de la evolución de los pacientes concluyó en diciembre de 1987.

En relación a la dosis del medicamento, se investigó en cada paciente la dosis mínima, máxima y dosis

total acumulada, particularmente para el efecto hepatotóxico. Los recursos materiales utilizados fueron: el laboratorio Central del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, el Servicio de Rayos X del H. de Especialidades del C.M.N. y expedientes del Servicio de Dermatología del H. de Especialidades del Centro Médico Nacional. Los recursos financieros fueron institucionales.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de McNemar (22).

IX.- RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 19 pacientes, 14 de los cuales iniciaron el tratamiento en el Hospital General Bernardo Sepúlveda del C.M.N. y 5 pacientes recibieron el medicamento posterior a marzo de 1986, en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional.

De los 19, 15 son del sexo masculino y 4 del sexo femenino, con edades variables de 31 a 80 años, con promedio de 52 años. Tres de los 19 pacientes iniciaron el tratamiento con ametofterina por psoriasis eritrodermica, y 16 presentaron psoriasis en placas con o sin lesiones en gotas. El tiempo de evolución varió de 4 a 28 años, con promedio de 12 años. Los tratamientos previos tópicos incluyeron fluorocorticoides en 12 pacientes, de los cuales 3 recibían además alquitrán de hulla, 5 fueron tratados con vaselina salicilada y de éstos, 2 con alquitrán de hulla. Dos pacientes no recibieron tratamiento tópico. El tratamiento sistémico previo fue el siguiente: 4 pacientes con prednisona oral, 1 con metilprednisolona intramuscular, seis con cimetidina, y un paciente con vitamina A, 4 pacientes no recibieron tratamiento sistémico. Un paciente recibió colchicina además de la prednisona y un paciente había recibido antes de septiembre de 1985 ametofterina, sin embargo no fue posible obtener el expediente para recabar datos, reinició el tratamiento en septiembre de 1986. (Cuadro 1)

Artritis Psoriasica

En relación a la artritis psoriasica, ésta estuvo presente en tres pacientes, dos hombres y una mujer. En dos de los 3 pacientes la artropatía se presentó en forma simultánea a la psoriasis y en uno la psoriasis la precedió por

TRATAMIENTOS PREVIOS	
<u>TOPICOS</u>	<u>SISTEMICOS</u>
(1) FLUOROCORTICOIDES	PREDNISONA ORAL
(2) VASELINA SALICILADA ALQUITRAN DE HULLA	CIMETIDINA, VIT. A
(3) - - -	- - -
(4) FLUOROCORTICOIDES	VITAMINA A
(5) CURA DE GOECKERMAN FLUOROCORTICOIDES	CIMETIDINA, PUVA, VIT. A
(6) VASELINA SALICILADA FLUOROCORTICOIDES	- - -
(7) FLUOROCORTICOIDES ALQUITRAN DE HULLA	CIMETIDINA, VITAMINA A
(8) ALQUITRAN DE HULLA	PREDNISONA ORAL
(9) FLUOROCORTICOIDES	- - -
(10) FLUOROCORTICOIDES ALQUITRAN DE HULLA	METILPREDNISOLONA I.M. CIMETIDINA
(11) ALQUITRAN DE HULLA	PREDNISONA, VITAMINA A
(12) VASELINA SALICILADA EOSINA	AC. MICOFENOLICO, PUVA CIMETIDINA
(13) - - -	- - -
(14) FLUOROCORTICOIDES	CIMETIDINA
(15) FLUOROCORTICOIDES	PUVA, CIMETIDINA
(16) FLUOROCORTICOIDES	COLCHICINA, PREDNISONA
(17) FLUOROCORTICOIDES, EOSINA	CIMETIDINA
(18) ALQUITRAN DE HULLA VASELINA SALICILADA	AMETOPTERINA
(19) FLUOROCORTICOIDES	- - -

Cuadro 1.- Tratamientos previos

18 años; el tipo clínico de artropatía más frecuente fue el oligoarticular, en uno se manifestó como oligoartritis simétrica de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, y en otro como oligoartritis asimétrica de articulaciones interfalángicas proximales de mano izquierda. El otro tipo de artropatía se presentó en la mujer como poliartrosis simétrica de metacarpofalángicas, codos y rodillas. La exacerbación simultánea de la artropatía y la psoriasis se presentó en dos pacientes.

<u>SEXO</u>	<u>EDAD (AÑOS)</u>	<u>TIEMPO DE EVOL. PSORIASIS</u>	<u>T. DE EVOL. ARTRITIS</u>	<u>TIPO DE ARTRITIS</u>	<u>EXACERBAC. SIMULTANEA</u>
F.	62	12 años	12 años	Poliartrosis simétrica de MCF, codos y rodillas.	SI
M	45	5 años	5 años	Oligoartritis simétrica de MCF e IFP	SI
M	46	28 años	10 años	Oligoartritis asimétrica de IFP izquierdas	NO

Cuadro 2.- Pacientes con artritis psoriasica.

Factores de riesgo y enfermedades concomitantes.

Los factores de riesgo para daño hepático por la ametopterina se presentaron en 8 pacientes, 4 con alcoholismo +++, 4 con obesidad, dos de los cuales cursaron además con diabetes mellitus tipo II, y uno con nefropatía gotosa.

Siete pacientes cursaron con enfermedades asociadas: aneurisma de la aorta a nivel del tronco braquiocefálico, hipertensión arterial, artritis reumatoide, otitis media bilateral, artritis gotosa, anemia por proceso inflamatorio crónico y úlcera gástrica inactiva.(Cuadro 3)

FACTORES DE RIESGO	ENFERMEDADES ASOCIADAS
(1) - - -	- - -
(2) ALCOHOLISMO	ANEURISMA DE LA AORTA
(3) - - -	- - -
(4) OBESIDAD, DIABETES MELLITUS	HIPERTENSION ARTERIAL
(5) - - -	- - -
(6) - - -	ARTRITIS REUMATOIDE
(7) OBESIDAD	- - -
(8) - - -	- - -
(9) ALCOHOLISMO	OTITIS MEDIA BILATERAL
(10) ALCOHOLISMO	- - -
(11) - - -	- - -
(12) - - -	- - -
(13) - - -	- - -
(14) NEFROPATIA GOTOSA	ARTRITIS GOTOSA
(15) OBESIDAD	- - -
(16) ALCOHOLISMO	ANEMIA
(17) - - -	- - -
(18) - - -	ULCERA GASTRICA
(19) DIABETES MELLITUS	- - -

Cuadro 3.- Factores de riesgo para daño hepático y enfermedades asociadas en los pacientes con psoriasis tratados con ameto-
terina.

EVOLUCION CLINICA

El porcentaje de superficie corporal afectada pre tratamiento varió de 50 a 100%, con promedio de 75.2% y el porcentaje de superficie corporal post tratamiento fue de 5 a 50% con promedio de 27.5%. La intensidad del prurito, eritema y escama fue evaluada pre y post tratamiento utilizando la prueba de McNemar, y se encontró diferencia significativa con $p < 0.001$ entre eritema y escama pre y post tratamiento, no se encontró diferencia en relación al prurito.

La ametofterina se administró en tabletas de 2.5 mg, con la dosis requerida para cada paciente cada 12 horas, por vía oral y por semana. La duración del tratamiento varió de 4 a 44 meses, con promedio de 15. La dosis acumulada fue de 57.5 mg a 964.5 mg con promedio de 326.6 mg. La dosis mínima y máxima utilizadas fueron de 1.25 mg a 5 mg y de 7.5 a 20 mg con promedio de 3.8 y 8.4 mg respectivamente. (Cuadro 4 y 5)

Alteraciones de las pruebas de laboratorio.

Las transaminasas y las plaquetas fueron los exámenes que presentaron alteraciones, estas modificaciones se presentaron en 5 pacientes.

- 1) El paciente número 10 tenía antecedente de alcoholismo +++ y presentó elevación de la transaminasa glutámico oxalacética de 36 a 65 U a los dos y seis meses de tratamiento, la transaminasa glutámico pirúvica se elevó de 23 a 60U a los dos meses y a 77 U a los 20 meses de estar recibiendo la ametofterina, el medicamento fue suspendido en mayo de 1987 por mejoría y tuvo una duración total del tratamiento de 28 meses.
- 2) El paciente número 11 presentó disminución de las plaquetas hasta 98 000 a los 12 meses de tratamiento, se disminuyó

PACIENTES CON PSORIASIS TRATADOS CON AMETOPTERINA

PACIENTE No.	EDAD AÑOS	SEXO	ARTRITIS PSORIAS.	ZS.C. PRE-TX	ZS.C. POST-T	MESES DE TX	DOSIS ACUM.*	DOSIS MIN.	DOSIS MAX.	P.DE LAB. ALTERADA	EFFECTOS COLAT.
1	80	F	NO	80	20	17	467.5	5	10	---	---
2	67	M	NO	50	10	7	57.5	1.25	7.5	---	---
3	39	F	NO	85	30	15	370	5	10	---	---
4	62	F	SI	85	40	19	420	5	7.5	---	---
5	43	M	NO	60	20	18	307.5	2.5	5	---	---
6	45	F	NO	60	50	8	122.5	5	7.5	---	VOMITO
7	70	M	NO	70	5	5	67.5	2.5	5	---	---
8	35	M	NO	70	20	13	280	5	7.5	---	---
9	61	M	NO	90	20	23	393	2.5	7.5	---	---
10	48	M	NO	70	5	28	650	2.5	15	TGO y TGP	---
11	39	M	NO	85	20	25	400	2.5	7.5	PLAQUETAS	NAUSEA
12	59	M	NO	60	30	44	964.5	1.25	7.5	TGP y PLAQUETAS	---
13	31	M	NO	80	30	4	85	5	7.5	---	---
14	73	M	NO	70	50	14	295	2.5	5	---	---
15	42	M	NO	50	50	17	427.5	2.5	20	TGO y TGP	---
16	45	M	SI	100	40	8	217.5	7.5	7.5	---	---
17	56	M	NO	100	40	13	290	5	7.5	---	---
18	46	M	SI	90	40	11	262	5	7.5	TGP	---
19	61	M	NO	90	5	5	130	5	7.5	---	---

* Dosis en miligramos.
(Cuadro 4)

EVOLUCION CLINICA DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS TRATADOS CON AHETOPTERINA

PACIENTE Nu.	PRE TRATAMIENTO			POST TRATAMIENTO		
	PRURITO	ERITEMA	ESCAMA	PRURITO	ERITEMA*	ESCAMA*
1	+	+++	+++	+	+	+
2	+++	++	++	+	+	+
3	+	+++	+++	++	++	++
4	+	+++	+++	+	+	+
5	+	+++	+++	-	+	+
6	+	++	++	+	+	+
7	+	++	++	+	+	+
8	+	+++	+++	-	+	+
9	+	+++	+++	+	+	+
10	+	+++	+++	+	+	+
11	+	+++	+++	+	+	+
12	+	+++	+++	+	+	+
13	+	+++	+++	+	+	+
14	+	+++	+++	+	++	++
15	+	+++	+++	++	++	++
16	++	+++	+++	+	+	+
17	+	+++	+++	-	+	+
18	++	+++	+++	+	++	++
19	++	+++	+++	+	+	+

* $p < 0.001$
(Cuadro 5)

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA 29.

la dosis de ametopterina de 5 a 2.5 mg por vía oral por semana y las plaquetas subieron a 133 000 a los 5 meses.

3) El paciente número 12 presentó elevación de la TGP hasta 71 U a los 20 meses de tratamiento, se disminuyó la dosis de 5 a 2.5 mg por semana y volvió a su valor normal. También cursó con disminución de las plaquetas a 112 000 a los 34 meses de tratamiento, al disminuir la dosis volvieron al valor normal a los 4 meses.

4) El paciente número 15 tuvo como factor de riesgo la obesidad y cursó con elevación de la TGO y TGP a 72 y 180 U respectivamente como valores máximos; se le suspendió el medicamento en tres ocasiones. Actualmente recibe 10 mg por semana, sin alteraciones de las pruebas de laboratorio y evoluciona favorablemente.

5) El paciente número 18 recibió ametopterina hasta antes de septiembre de 1985 y reinició el tratamiento en septiembre de 1986, en junio de 1987 se suspendió el medicamento por elevación de la TGP a 52 U y recibía entonces 7.5 mg por semana. Tres meses después se indica nuevamente a dosis de 5 mg por semana cursando con mejoría del 40%, sin presentar alteraciones de laboratorio.

Efectos colaterales.

Los efectos colaterales manifestados clínicamente estuvieron presentes en 2 pacientes. El paciente número 6 no toleró el medicamento cada 12 horas por la presencia de vómito, por tal motivo le fue indicado cada 24 horas aceptando la dosis. El paciente número 11 cursó con náusea que no ameritó la suspensión del medicamento ni el aumento del intervalo entre cada dosis.

X.- DISCUSION

El tratamiento de la psoriasis extensa con ametofterina ha sido utilizado desde mediados de este siglo. Como anteriormente fue revisado, existen numerosas publicaciones acerca de la efectividad del medicamento en esta entidad. Inicialmente se utilizaron dosis grandes administradas por vía parenteral u oral y a través del tiempo se ha llegado a la conclusión de que la vía oral y con intervalo semanal es el mejor esquema, ya que se han observado menor número de complicaciones (6).

Dentro de las complicaciones producidas por este medicamento la hepatotoxicidad es la más frecuente, y apesar de no producir manifestaciones clínicas al inicio de ésta, puede detectarse daño hepático por medio de las pruebas de función hepática, los resultados de la presente investigación corroboran lo publicado anteriormente por Rees y cols (6) en 1967, en relación a que los exámenes con mayor frecuencia alterados son las aminotransferasas.

La depresión de la médula ósea es uno de los datos de toxicidad por ametofterina. Roenigk y cols (4) recomiendan verificar los valores de leucocitos y plaquetas de una a cuatro semanas, y de hemoglobina de 3 a 4 meses, en nuestros pacientes disminuyó el valor de las plaquetas en el 1.5%, teniendo como valor mínimo 98,000, el cual se recuperó después de disminuir la dosis del medicamento.

En la mayoría de los estudios de psoriasis y tratamiento con ametofterina las dosis utilizadas varían de 20 a 40 mg por semana (16), dosis con la cual además de tener buenos resultados los pacientes presentan con mayor frecuencia efectos colaterales. En el presente traba-

jo se demuestra que a dosis iniciales promedio de 7.5 mg por semana la evolución de los pacientes es favorable y los efectos secundarios de la amstopterina son mínimos.

XI.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

En el presente estudio se analizó la evolución tanto clínicamente como por laboratorio de 19 pacientes con psoriasis extensa que recibían como tratamiento ametofterina por vía oral cada semana, tres de los pacientes presentaron además artritis psoriasica. Para evaluar a los pacientes clínicamente se tomó en cuenta la presencia de prurito, eritema y escama, así como la superficie corporal afectada; los pacientes incluidos fueron aquellos que cursaban con más del 50% de superficie corporal afectada o con menor porcentaje y artritis psoriasica. No se incluyeron pacientes con enfermedad hepática, embarazadas o bien hombres y mujeres en edad fértil sin métodos anticonceptivos.

Se realizaron exámenes de laboratorio y gabinete pre y post tratamiento a intervalos variables dependiendo del tipo de estudio, entre los cuales destacan: pruebas de funcionamiento hepático completas, biometría hemática, plaquetas, urea y creatinina, así como radiografía de torax. La evolución clínica pre y post tratamiento fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$) para eritema y escama, no así para el prurito. La mejoría así como la exacerbación simultánea de la psoriasis y artritis psoriasica se presentó en 2 de 3 pacientes.

Con los resultados obtenidos en este trabajo se concluye que la ametofterina es útil en el tratamiento de la psoriasis extensa a dosis bajas (promedio de dosis iniciales de 7.5 mg por semana por vía oral), que las pruebas de funcionamiento hepático alteradas fueron las transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica siendo la segunda la más frecuente; la disminución en la cuenta de plaquetas se presentó en 2 de 19 casos siendo el valor mínimo encontrado de 98 000. Tanto en los pacientes con alteraciones de las pruebas de función hepática como aquellos que presentaron dismi-

nución en la cifra plaquetaria, los valores volvieron a niveles normales al disminuir o suspender en ocasiones el medicamento. Dos pacientes cursaron con efectos clínicos colaterales manifestados por náusea y vómito, en el paciente que presentó vómito se aumentó el intervalo de la dosis administrada a cada 24 horas tolerando el fármaco.

En ningún paciente la dosis acumulada del medicamento llegó a ser mayor o igual a 1.5 gr, dosis que como previamente se mencionó es indicación de biopsia hepática para determinar si el paciente podrá continuar recibiendo el tratamiento.

La presente investigación resalta la utilidad de la ametopterina a dosis bajas con buenos resultados y efectos colaterales mínimos.

XII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Farber, M: A current review of psoriasis. Calif Med 1968;108: 440
- 2.- Weinstein, G. Velasco, J: Selective action of methotrexate on psoriatic epidermal cells. J Invest Dermatol 1972; 59: 121
- 3.- Staberg, B: Psoriasis. Dan Med Bull 1985; 27: 295
- 4.- Roenigk, H. Auerbach, R, Maibach, H. Weinstein, B: Methotrexate guidelines-revised. J Am Acad Dermatol 1982;6:145
- 5.- Ramsay, D. Hurley, H en Moschella, S. y Hurley, H. Dermatology. WB Saunders Company. Philadelphia 2a Ed 1985:499
- 6.- Rees, R. Bennett, J. Maibach, H: Methotrexate for psoriasis. Arch Dermatol 1967; 95: 2
- 7.- Freeman, M: The fluorometric measurement of the absorption of single doses of amethopterin in man. J Pharmacol Exp Ther 1958; 122: 154
- 8.- Krueger, C: Psoriasis. Dobson RL Thiers BH. Chicago, 1981: 13
- 9.- Cram, D: Psoriasis. Current advances in etiology and treatment. J Am Acad Dermatol 1981; 4: 1
- 10.- Hondel, J: Clinical pharmacokinetics of methotrexate in psoriasis. Dan Med Bull 1985; 32: 329
- 11.- Newton, J. Camplejohn, R. Mc Gibbon, D. Wright, N: Study of psoriatic epidermal cell kinetics and cell death after methotrexate. Dermatologica 1985; 171: 469
- 12.- Ashton, R. Millward-Sadler, G. White, J: Complications in methotrexate treatment of psoriasis with particular reference to liver fibrosis. J Invest Dermatol 1982; 79: 229
- 13.- Bleyer, W: The clinical pharmacology of methotrexate. Cancer 1978; 41: 36
- 14.- Bruckner, H. Schreiber, C. Warman, S: Interaction of chemotherapeutic agents with methotrexate and 5 fluorouracil and its effect on de novo DNA synthesis. Cancer 1975;35:801
- 15.- Nyfors, A: Benefits and adverse drug experiences during long-term methotrexate treatment of 248 psoriatics. Dan Med Bull 1978; 24: 208
- 16.- Nyfors, A: Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. A review. Rheumatology 1985; 27: 36

- 17.- Weinstein, G. Frost, P: Methotrexate in psoriasis. Arch Dermatol 1971; 103:33
- 18.- Bender, R. Bleyer, W. Frisby, S: Alteration of methotrexate uptake in human leukemia cells by other agents. Cancer 1975; 35: 1305
- 19.- Zachariae, H. Kraball, C. Sogaar, H: Methotrexate induce liver cirrhosis. Br J Dermatol 1976; 94: 655
- 20.- Kaplan, R. Waite, D: Progressive interstitial lung disease from prolonged methotrexate therapy. Arch Dermatol 1980; 114: 1800
- 21.- Phillips, T. Jones, H. Baker, H: Pulmonary complications following methotrexate therapy. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 373
- 22.- Siegel, S: Estadística no paramétrica. Ed Trillas. México 1985; 86, 283
- 23.- Zachariae, H. Sogaard, H: Methotrexate induced liver cirrhosis. Dermatologica 1987; 175: 178
- 24.- Coulson, H. McKenzie, J. Neild, V. Joseph, A. Marsden, R: A comparison of liver ultrasound with liver biopsy histology in psoriatics receiving long-term methotrexate therapy. Br J Dermatol 1987; 116: 491
- 25.- Callaway, J. McAfee, W. Finlayson, R: Management of psoriasis using methotrexate orally in a single weekly dose. Southern Med J 1966; 59: 424
- 26.- Paciél, J: Analisis de subpoblaciones linfocitarias T circulantes con anticuerpos monoclonales en psoriasis. Med Cut 1985; 12: 341
- 27.- Goldsmith, L: Salicylic acid. Int J Dermatol 1979; 18:32
- 28.- Kerdel, F: The challenge of tropical dermatology. Trans St John Hosp Dermatol Soc 1974; 59:1
- 29.- Macotela-Ruiz, E: Integración de la dermatología dentro de un sistema médico asistencial. Bol Med IMSS 1969; 11: 162