

Uso de metotrexato en niños con dermatitis atópica severa, presentación de 3 casos

Dr. Francisco Pablo Navarrete Suárez,* Dr. Omar Rojas Pacheco**

RESUMEN

La dermatitis atópica o eccema atópico, es hasta ahora una enfermedad compleja y poco entendida, tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas dermatológicas, edad de presentación y condiciones asociadas. Con diversos tratamientos según estas diferencias. En casos leves a moderados; el uso de cremas emolientes, baños, antihistamínicos, esteroides tópicos y cremas de inhibidores de calcineurina son la primera línea de tratamiento. Un paciente padece de dermatitis atópica severa si su índice de SCORAD es mayor de 40. Estos pacientes no tienen un tratamiento universalmente aceptado. Este artículo describe a 3 pacientes pediátricos con dermatitis atópica severa tratados con éxito a dosis de bajas a medianas de metotrexato con mínimas complicaciones.

Palabras clave: Niños, alergia, dermatitis atópica severa, eccema atópico, tratamiento, metotrexato.

ABSTRACT

Atopic eczema, or atopic dermatitis is until today a complex and little understood disease, it has a wide range of clinical dermatological manifestations, age of presentation and associated conditions. With different treatments according to these differences. In mild to moderate cases; the use of emollient creams, baths, antihistamines, topical steroids and creams of calcineurin inhibitors are the first line of treatment. Patients will suffer severe atopic eczema if their rate of SCORAD is greater than 40. These patients do not have a universally accepted treatment, thus varying from case to case. This article aims to describe 3 pediatric patients with severe atopic dermatitis that were treated successfully at low to medium doses of with methotrexato with minimal complications.

Key words: Children, allergy, severe atopic dermatitis, atopic eczema, metotrexato.

* Alergólogo Pediatra Egresado del INP.

** Reumatólogo Pediatra. Egresado del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. UNAM.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica severa (DAS), es una enfermedad crónica de la piel caracterizada por intenso prurito, con remisiones y exacerbaciones. Tiene una fisiopatología compleja, con fenotipos heterogéneos, epigenética diversa, diferencias en la edad de inicio, respuesta variable a los alérgenos, amplio espectro de severidad, reactividad a elementos del ambiente y una IgE elevada, asociada a sensibilización y/o a alergia.¹ En 60% de los casos hay comorbilidades asociadas a la DAS como asma, rinitis alérgica, alergia alimentaria y son frecuentes las infecciones cutáneas bacterianas y virales.^{2,3}

INCIDENCIA

Aproximadamente el 20% de los niños menores de cinco años han presentado dermatitis atópica (DA) y casi el 3% de los adultos la padece. Por fortuna pocos casos son severos y refractarios. La DAS puede iniciar en el primer año de vida,⁴ pero hay formas de aparición tardía entre los dos y 12 años, y pocos pacientes inician en la edad adulta.^{5,6}

FISIOPATOLOGÍA

La DA y la DAS son enfermedades complejas, con defectos de la activación de los linfocitos CD4-T, afectación de la inmunidad humoral y celular de diversa gravedad, asociada con frecuencia a una IgE elevada, hay una disregulación inmune local, alteraciones de la permeabilidad y sensibilidad cutánea, con alergia local y sistémica. Los pacientes se presentan con una pobre respuesta de las células NK y alteraciones en la diferenciación de las poblaciones de Th1, Th₂, Th₉, Th₁₇, Th₂₂ relacionadas con respuestas no alérgicas.^{2,7}

La estructura de la piel es anormal por alteración en la filagrina, las ceramidas y del factor de humectación natural (FHN).^{8,9} Hay un pH anormal de la piel, defectos a nivel de defensas y catelicidinas, mala respuesta de los receptores TLR-2. Hay por ello una mayor incidencia de infecciones por *Streptococcus* y *Staphylococcus aureus* que pueden comportarse como un superantígeno, con incremento de las infecciones virales diversas.^{10,11}

En resumen, la dermatitis atópica es una enfermedad atópica-alérgica que involucra complejas interacciones entre genes susceptibles, factores inmunológicos, defectos de la barrera cutánea, infecciones, influenciados por factores neuroendocrinos y del ambiente.⁶

Aún no tenemos una clasificación molecular taxonómica basada en biomarcadores² aunque estos pudieran ser la eosinofilia, el CD 30 y niveles de E selectina- marcadores (7) TARC (IL-12, IL-16, IL- 18, IL-31.^{1,12} Por esta complejidad la DAS es una enfermedad aún poco entendida, que amerita estudios para conocerla mejor.

CLÍNICA

El diagnóstico de la DAS es clínico, basado en los criterios de Hanikin y Rajka,^{4,13} la suma de tres criterios mayores y tres menores como mínimo hacen el diagnóstico.^{2,12}

La piel puede tener lesiones agudas, subagudas y crónicas; es seca, gruesa y muy pruriginosa, y la localización puede variar de acuerdo a la edad de los pacientes, severidad y cronicidad, la localización es importante en el diagnóstico. Los casos severos tienen afectados amplios segmentos de la piel.^{10,13}

TRATAMIENTO EN LOS CASOS SEVEROS

En los cuadros severos y refractarios además de los tratamientos tópicos, se requiere terapia sistémica con esteroides orales, fototerapia, y/o inmunomoduladores e inmunosupresores.¹⁴ De ellos la ciclosporina (CsA) es el estándar de oro.¹⁵ Se usa también la azatioprina, y el metotrexato (MTX) que es mencionado en algunos artículos como el segundo agente más usado en frecuencia en adultos después de la CsA, con nivel de recomendación B evidencia II,² el mofetil-micofenolato y otros.¹⁶ Hay también terapias biológicas de anticuerpos contra algunas moléculas del organismo, como la IgE y medicamentos contra citocinas como anti-IL-4, anti-IL-13, anti IL-31, anti-CD20, dosis de IFN-g, bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa, anti-IgE/IL5, y también gammaglobulinas por vía IV.^{1,17} Estos fármacos y otros se han usado con éxito o están aún en investigación. Sin embargo estas terapias son difíciles de obtener, riesgosas o muy costosas en muchos países.

En conclusión la DAS, por su complejidad no tiene un tratamiento universalmente aceptado.^{7,18}

Al comparar terapias sistémicas accesibles en nuestro medio, el MTX con la CsA podría ser el más indicado en países como el nuestro por la posología semanal, el costo, por usarse dosis bajas, tener menos efectos indeseables a esas dosis y necesitar menor supervisiones en su uso.^{7,19}

La acción del MTX altera el metabolismo endógeno del folato celular, destruyendo las células que están en rápida división, bloqueando la síntesis de purinas, de DNA Y RNA, inhibe la folato reductasa y reduce la proliferación celular e inhibe las células T.¹⁸ En pacientes adultos dermatológicos, ha sido aprobado por la FDA a dosis bajas en tratamiento de la psoriasis, papulomatosis linfomatoide, morfea y micosis fungoide avanzada y es efectivo, económico y bien tolerado.^{5,17} Las dosis en pacientes adultos con DAS son semejantes a las usadas en pacientes adultos con psoriasis.¹⁵ Sin embargo, se usa aún poco en niños con DAS.^{1,5}

En cuanto a seguridad, este medicamento a dosis altas se usa con frecuencia en niños con artritis reumatoidea juvenil, la enfermedad de CROHN y enfermedades oncológicas, conociendo que en manos expertas es seguro y

efectivo, por lo cual puede usarse en niños con DAS, donde las dosis son menores que en estas enfermedades.^{5,19}

Los efectos indeseables reportados en niños con DAS son semejantes en frecuencia e intensidad a los que presentan pacientes adultos, náuseas, vómitos, cefaleas y en ocasiones alteración de las enzimas hepáticas, son los más frecuentes. Éstos mejoran cuando se modifican formas y vías de administración del fármaco, las dosis por día o la posología.²⁰

CARACTERÍSTICAS DE NUESTROS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA SEVERA

GRAVEDAD DE LOS 3 CASOS

Nuestros pacientes tenían formas generalizadas de la enfermedad, una evolución de años, con puntajes de SCORAD^{4,10} de 74, 64 y 60. Con zonas amplias de la piel con eritema, induración-edema, excoriación, liquenificación, sequedad, zonas de exudación, intenso prurito y afectación importante en su calidad de vida.¹¹

PACIENTES

- 1) Niña de 11 años con evolución desde lactante, multimanejada con síndrome de Cushing iatrogénico, con eritrodermia, dependiente de prednisona, obesidad (64 kg/151 cm), SCORAD de 74, IgE de 1,455, falla al tratamiento con cremas, jabones y lociones, antihistamínicos sistémicos. Inmunoterapia específica. Pruebas cutáneas por Prick muy positivas a *Dermatophagoides pteronyssinus* (D Pt) y *Dermatophagoides Farinae* (D Fr). Y cucaracha mix. Medio socioeconómico



Figura 1.

Niña de 11 años con dermatitis atópica severa y síndrome de Cushing.

muy bajo. Antecedentes de asma y rinitis alérgica (Figuras 1 y 2).

- 2) Muchacho de 15 años con asma, rinitis alérgica, 13 años de evolución con variaciones a los cambios ambientales. IgE 1439 SCORAD de 64. Pruebas cutáneas muy positivas a D Pt, D Fr, *Bloimia Tropicalis* (B Tr), cucaracha y acacia. Falla a tratamiento con talidomida 200 mg/día, antihistamínicos, esteroides tópicos, cremas emolientes, montelukast, inmunoterapia sublingual específica, mejoría sólo con esteroides sistémicos, pero recaídas al retirarlos. Medio socioeconómico medio (Figuras 3 y 4).^{21,22}



Figura 2. Niña de 11 años con dermatitis atópica severa y síndrome de Cushing.



Figura 3.

Paciente del caso clínico número 2. Muchacho de 15 años con dermatitis atópica severa. Asma y rinitis alérgicas.

3) Niño de 10 años con nueve años de evolución con asma, rinitis alérgica, moluscos contagioso en las extremidades. SCORAD 60, IgE sérica reportada como de más de 2,000. Pruebas cutáneas positivas a mezcla de D Pt, D Fr, B Tr. Sin respuesta al tratamiento con esteroides tópicos y sistémicos, antihistamínicos, cremas, baños, en un mes 15 unidades de factor de transferencia humano, inmunoterapia específica por tres meses, montelukast y esteroides inhalados. Antivirales sistémicos, Talidomida 200 mg al día, medio socioeconómico bajo (*Figuras 5 a 7*).²³



Figura 4. Paciente del caso clínico número 2. Muchacho de 15 años con dermatitis atópica severa. Asma y rinitis alérgicas.

Justificamos²⁴ el uso de MTX en los 3 pacientes por el alto SCORAD, la falla de tratamiento convencional y la dependencia de esteroides orales, además de síndrome de Cushing en dos de ellos.

POSOLOGÍA DEL MTX

Previo al inicio del MTX se realizó firma de consentimiento informado sobre el tratamiento, y se explicó sus



Figura 6.

Paciente del caso clínico número 3. Niño de 10 años con dermatitis atópica severa y molusco contagioso.



Figura 5.

Paciente del caso clínico número 3. Niño de 10 años con dermatitis atópica severa y molusco contagioso.



Figura 7.

Paciente del caso clínico número 3 después del tratamiento.

potenciales efectos indeseables a los pacientes y a sus familiares y se les evaluó:

Historia clínica, biometría hemática completa, química sanguínea básica, examen general de orina y pruebas de funcionamiento hepático. Serología para hepatitis A y hepatitis B. Velocidad de sedimentación globular, IgE sérica. Pruebas cutáneas de alergia.

En nuestros pacientes la dosis de MTX fue en promedio ajustada a 10 mg/m²/semana. Esta dosis se puede calificar como una dosis baja.²⁵ Fue dada cada fin de semana en tres a cuatro tomas de 5 mg cada 12 horas. Completando de 12.5 a 20 mg por semana según el peso del paciente y su edad, y además se les dio cinco días de la semana una tableta de 5 mg de ácido fólico,⁷ no se vieron efectos indeseables en los pacientes que manejamos. La mejoría del 60 al 90% de las lesiones de la piel se vio a las cuatro y seis semanas de manejo y se dejó el tratamiento entre seis meses a un año en total. Sólo la paciente de 11 años presentó náuseas mínimas al inicio de su tratamiento, pero mejoraron al fraccionar la dosis del medicamento. No hubo alteraciones en las pruebas de función hepática durante el tratamiento. Y después del seguimiento de un año, no han tenido recaídas en su DAS.

DISCUSIÓN

Las dosis de MTX usadas en dermatología son bajas comparadas con las que se les dan a pacientes con enfermedades reumatológicas y oncológicas.^{21, 26, 27}

En niños con DAS aún no hay una dosis para el uso de metotrexato.

En 31 pacientes pediátricos, 17 niñas, 14 niños; de tres a 18 años con media de 10 años con eficacia en el 75% de ellos, con dosis de mantenimiento según su edad con manejo con dosis semanales de 7.5 mg de cero a cinco años, 10 mg de seis a 14 años, y 15 mg semanales de 15 a 18 años. Agregando folato 5 mg dos veces por semana, con mejoría clínica a las ocho a 12 semanas del manejo, no hubo efectos serios durante el uso del fármaco en un periodo de dos a 38 meses (media de 9.5 meses) según la respuesta de cada paciente. La mejoría se presentó de ocho a 12 semanas. Como había pacientes aún en manejo mencionan datos de recaídas. No hubo efectos adversos importantes en este grupo.¹⁷

Park informa de un caso exitoso sin complicaciones de un niño de cinco años con dosis de inicio de 5 mg de MTX a la semana y que ameritó incrementar a 7.5 mg a la semana, suplementada con ácido fólico entre semana.²⁸

Un estudio comparativo de dos grupos de 40 pacientes comparando MTX 7.5 mg a la semana con 400 mg a la semana de ácido fólico el día posterior a dar el MTX

versus CsA 2.5 mg/kg/día,²⁰ se observó buena respuesta en ambos grupos, sin complicaciones importantes, la duración de este manejo fue de 24 semanas comparando ambos fármacos con ciclosporina, el MTX fue tan seguro y efectivo como 2.5 mg/kg/día de ciclosporina en niños. Ambos tratamientos se dieron por 12 semanas. Con periodos de seguimiento de 12 semanas posteriores a ambos medicamentos. En el comparativo hubo la misma eficacia con menor costo, vigilancia más fácil y mejor tolerabilidad y apego con MTX.⁷

El MTX se ha usado en pacientes adultos con DAS catalogado como seguro, efectivo y bien tolerado usando dosis de 7.5 a 25 mg/semana.²⁹

Se ha usado ya el MTX a dosis bajas en niños con psoriasis en placa, con folato todos los días, excepto los días que se dió MTX.³⁰

La dosis puede usarse de 0.2 a 0.7 mg/Kg/semana, y la dosis puede ser equivalente a la usada en pacientes adultos de 10 a 20 mg semana.⁵

EFFECTOS INDESEABLES EN LA LITERATURA

Serie en niños mencionan náuseas leves y alteraciones transitorias de las enzimas hepáticas en un 14%, 7% de los pacientes presentan leve anemia normocítica, en ningún caso se retiró el tratamiento de MTX por ellas.^{17,30} Rara vez el MTX puede causar fibrosis o cirrosis hepática, supresión de la médula ósea, fibrosis pulmonar y falla renal aunque complicaciones no se reportan a las dosis empleadas en DAS y psoriasis (Pss).

Son un poco más frecuentes la leucopenia transitoria leve, una mayor susceptibilidad a infecciones, anorexia, mareos, cefalea, dolor de abdomen, estomatitis ulcerosa; pero con las dosis bajas no son frecuentes.⁵ Sin embargo muchas de los efectos indeseables son subjetivas.

Con pacientes adultos se considera falla terapéutica si con 15 mg semanales de MTX en tres meses de manejo no hay mejoría significativa de su índice SCORAD.^{8,22}

Se informa un retiro temporal del tratamiento del 10% de los pacientes por náuseas o elevación de las enzimas hepáticas,³¹ estos efectos pueden mejorar si se cambia a vía subcutánea, o se baja temporalmente la dosis y no se menciona que sea causa para retirar el tratamiento.

Comentario final: el metotrexato se ha usado por más de 40 años en el campo de la dermatología por la psoriasis, así como la artritis reumatoide juvenil idiopática.^{27,30,32,33} Por referencias basadas en estos hechos creemos que el MTX ofrece una alternativa de tratamiento efectivo, seguro, bien tolerado y es una potencial opción terapéutica a un precio accesible en niños con dermatitis atópica severa, como se ha de-

mostrado en niños con psoriasis; a pesar de que aún tenemos pocas evidencias actuales.^{1,16} Aunque por usarse en dosis semanales, poder ser oral o intramuscular, y usarse en dosis bajas que no tienen reporte de efectos indeseables importantes, el MTX es una opción a considerar.

BIBLIOGRAFÍA

- Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35 (1): 161-183. doi:10.1016/j.iac.2014.09.008
- Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (5): 1347-1358. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
- Celakovská J, Bukač J. The severity of atopic dermatitis evaluated with the SCORAD index and the occurrence of bronchial asthma and rhinitis, and the duration of atopic dermatitis. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016; 7: 8-13. doi:10.2500/ar.2016.7.0144
- Fitzpatrick TB, Goldsmith LA, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 2012.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3, management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (2): 327-349. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.030
- Zoller L, Ramon M, Bergman R. Low dose methotrexate therapy is effective in late-onset atopic dermatitis and idiopathic eczema. *Isr Med Assoc J*. 2014; 10 (43): 413-414.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013; 172: 351-356. doi:10.1007/s00431-012-1893-3
- Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, De Falco A. Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Rev Alerg Mex*. 2014; 61: 178-211.
- Agrawal R, Woodfolk JA. Skin barrier defects in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014; 14 (5): 433.
- Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014. 1-21 doi: 10.5546/aap.2014.293
- Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci*. 2012; 27 (11): 1327. doi: 10.3346/jkms.2012.27.11.1327
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 116-132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.epub 2014 May 9.
- Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index. Consensus report of the European task force on atopic dermatitis. *Dermatology*. 1993; 186 (1): 23-31. doi: 10.1159/000247298
- Boguniewicz M, Leung DY. The ABC's of managing patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 2511-2-e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.030
- Walling HW, Swick BL. Update on the management of chronic eczema: new approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010; 99-117. doi: 10.2147/ccid.s6496
- Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH et al. Consensus guidelines for the treatment of atopic dermatitis in Korea (Part II): systemic treatment. *Ann Dermatol*. 2015; 27 (5): 578-592.
- Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014; 53: 1037-1041. doi:10.1111/ijd.12314
- Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, Eichenfield L. F. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (6): 1218-1233. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.038
- Thomsen SF. Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy*. 2014; 2014: 354250.
- Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, Barone M, Fortina AB, Eichenfield LF et al. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr Italian*. 2016; 42: 26. doi:10.1186/s13052-016-0229-8
- CENTEC. Tratamiento de la dermatitis atópica, Guía de Referencia Rápida. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica IMSS-706-14. [Internet] Disponible en: <http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-706-14-TxDermatitisatopica/706GER.pdf>
- Beirana-Palencia A. Educación Médica Continua. Dermatitis atópica. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 1999; 8 (3): 169-178.
- Rodríguez-Flores FA, Serrano-Medina E, Flores Sandoval G, Orea M y cols. Efecto terapéutico del factor de transferencia en el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica severa. *Alerg Asma e Inmunol Pediatr*. 2002; 11: 9-11.
- Martínez MF, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Fernández RS. Omalizumab en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 103(7), 624-628. doi:10.1016/j.ad.2011.07.013
- Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993; 23 (819): 34-46.
- Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials*. 2014; 15 (1): 14. doi:10.1186/1745-6215-15-14
- Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12: 13. doi:10.1186/1546-0096-12-13
- Park YW, Yeom KB, Kim KH. Refractory atopic dermatitis in childhood: improvement with methotrexate? *Ann Dermatol*. 2013; 25 (1): 114-116. doi:10.5021/ad.2013.25.1.114

29. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24 (1): 43-49.
30. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs*. 2015; 17 (5): 373-384.
31. Politiek K, Van der Schaft J, Coenraads P, De Bruin-Weller MS, Schuttelaar ML. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2015; 174 (1): 201-203. doi:10.1111/bjd.13961
32. Ruemmele F, Veres G, Kolho K, Griffiths A, Levine A, Escher J et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8 (10): 1179-1207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005
33. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the german methotrexate registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (9): 1349-1356. doi:10.1002/acr.21697

Dirección para correspondencia:
Dr. Francisco Pablo Navarrete Suárez
E-mail: alergiadecancun@yahoo.com.mx