

Uso de metotrexato, azatioprina y micofenolato de mofetilo en dermatología

Use of Methotrexate, Azathioprine and Mofetil Mycophenolate in Dermatology

Mariana Saldaña,¹ Paula Torres-Camacho² y María Ivonne Arellano Mendoza³

¹ Residente de tercer año de dermatología.

² Servicio de Dermatología.

³ Jefe del Servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

RESUMEN

Los inmunosupresores son aquellos fármacos que tienen la capacidad de inhibir el funcionamiento del sistema inmunológico. En las últimas décadas se han incorporado al arsenal terapéutico dermatológico, permitiendo disminuir el uso de corticoides así como intensificar la terapéutica. En este artículo se hace una revisión de las propiedades farmacológicas y las diferentes indicaciones terapéuticas de tres de los principales inmunomoduladores utilizados en dermatología: azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo.

PALABRAS CLAVE: *inmunosupresores, azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo.*

ABSTRACT

Immunosuppressant drugs are those capable to inhibit the immune system. In recent decades they have joined dermatologic therapeutic arsenal, allowing to reduce the use of corticosteroids. This article makes a review of the pharmacological properties and different therapeutic indications of the three major immunomodulators used in dermatology: azathioprine, methotrexate and mycophenolate mofetil.

KEYWORDS: *immunosuppressant, azathioprine, methotrexate, mofetil mycophenolate.*

Introducción

Los inmunosupresores han cobrado importancia en las últimas décadas: se han convertido en una herramienta terapéutica de gran valor al conseguir disminuir el uso de esteroides sistémicos. Su acción consiste en ejercer una función inhibitoria en el sistema inmune. En dermatología el campo de prescripción es extenso, por lo que el dermatólogo está obligado a conocer la farmacopea, las indicaciones terapéuticas y los efectos adversos de cada uno de los inmunosupresores.

El objetivo de esta publicación es fortalecer el conocimiento de los dermatólogos acerca de los diferentes tipos de inmunosupresores, así como su utilidad en enfermedades autoinmunes.

Metotrexato

El metotrexato (MTX) (ácido 4-amino-N10-metilpteroil glutámico) es un antimetabolito análogo del ácido fólico. Es un inhibidor competitivo de la enzima dihidrofolato

reductasa (DFR), cuya función es catalizar la reducción del ácido dihidrofólico en tetrahidrofólico, el cofactor necesario para la transferencia de un carbono en muchas reacciones metabólicas; y así la inhibición del ácido fólico.¹

En 1948 se introdujo por primera vez el MTX para el tratamiento de la leucemia aguda pediátrica. En 1951, Gubner utilizó por primera vez la aminopterina para el tratamiento de psoriasis y artritis reumatoide,¹ sin embargo se encontró que causaba diarrea, dolor abdominal y alopecia. En 1958, Edmunson y Guy hicieron referencia al uso de MTX de forma específica en el tratamiento de psoriasis, obteniendo buenos resultados.² La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 1972 por primera vez las directrices para su uso en psoriasis³ (figura 1).

Mecanismo de acción y farmacocinética

El MTX tiene diferentes propiedades terapéuticas, entre las que se encuentra su acción antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora.⁴ Este inmunosupresor

CORRESPONDENCIA

Paula Torres Camacho ■ pau_torr@yahoo.com.mx ■ Teléfono: 55 5761-3923
Dr. Balmis 148, col. Doctores, C.P. 06726, Ciudad de México

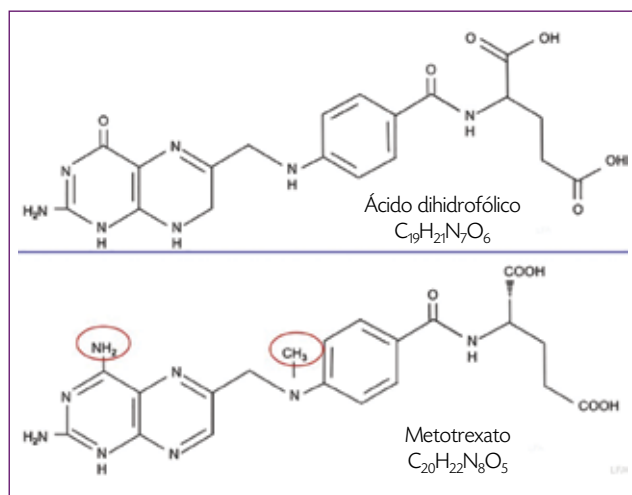


Figura 1. Fórmulas químicas del ácido dihidrofólico y del metotrexato.

interfiere en la vía metabólica del ácido fólico inhibiendo competitivamente la enzima DFR, impidiendo la síntesis de dihidrofolato a tetrahidrofolato. También se conoce que el MTX inhibe la síntesis del ácido desoxitimidilato, el cual es indispensable para la síntesis de ADN, y del ácido inosínico, un precursor de purinas.^{4,5} La inhibición de la timidilato-sintasa es uno de los efectos más importante de este fármaco, ya que a su vez resulta en la inhibición de la síntesis de purina y pirimidinas. La fijación del MTX con la DFR puede ser de manera reversible, ya que se necesita gran cantidad de moléculas de fármaco en contacto con la enzima para que ésta permanezca inhibida, pues de lo contrario la unión se disocia y la enzima recupera su actividad⁴ (figura 2).

Uno de los mecanismos más importantes involucrados es la acción antiinflamatoria de la adenosina a través de receptores específicos; el MTX induce la liberación extracelular de adenosina, actuando de forma antiinflamatoria sobre los receptores A2 y A3, impidiendo la síntesis de sustancias proinflamatorias (TNF- α e IFN- γ).^{4,6}

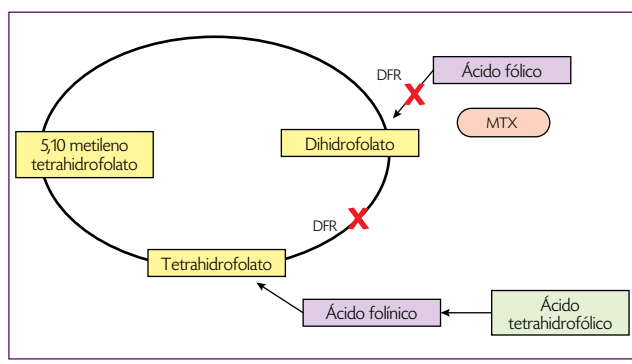


Figura 2. Inhibición de la enzima DFR.

La biodisponibilidad del MTX en dosis inferiores de 30 mg/m² es alta (70%). Por encima de esta dosis se saturan los transportadores de folato y la absorción resulta incompleta. Una vez absorbido, en el intestino y en el hígado se inactiva parcialmente, lo cual hace que su biodisponibilidad sea baja. Aproximadamente 80% del MTX se excreta por los riñones y el resto mediante secreción biliar y se metaboliza o transfiere a otros compartimentos. Alcanza concentraciones máximas séricas en uno a dos horas por vía oral y de 30 a 60 minutos por vía intramuscular.^{4,6} La vida media del MTX en sangre es de siete a diez horas aproximadamente, pero en algunos pacientes puede prolongarse hasta 26 horas; las concentraciones eritrocitarias permanecen estables durante nueve días, mientras que las séricas se vuelven indetectables al cabo de 52 horas.

Dosis y vía de administración

La dosis de MTX en adultos es de 0.3-0.7 mg/kg, mientras que en pacientes pediátricos se maneja 5-10 mg/m²SC. Se recomienda iniciar con una dosis baja semanal de 5-10 mg/sem y cinco a seis días después realizar estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático), para descartar la presencia de efectos adversos.

Algunos autores recomiendan el uso de una dosis de prueba, dado el potencial tóxico de este fármaco y la posibilidad de aparición de reacciones idiosincráticas (especialmente hematológicas); algunos recomiendan que se utilice una dosis reducida inicial de prueba que consiste en empezar con 7.5 mg, y en el preparado inyectable con una dosis de 5 a 10 mg.²⁻⁵ Sin embargo, esta conducta sigue siendo cuestionada, a pesar de que es una práctica frecuente iniciar el tratamiento con dosis de 10 a 15 mg.⁸

Desde su introducción en el tratamiento de la psoriasis se han utilizado dosis bajas de forma semanal (un solo día o dividida en tres tomas a intervalos de 12 horas, en dos días consecutivos), iniciando con 7.5 a 10 mg semanales. Posteriormente se realiza un aumento progresivo de 2.5-5 mg cada dos a cuatro semanas, hasta llegar a una dosis de 25 a 30 mg semanales.^{4,6}

El fraccionamiento de la dosis podría evitar o reducir los efectos adversos gastrointestinales, aunque esto no se ha demostrado del todo.

Indicaciones del uso de metotrexato

El MTX está aprobado por la FDA para el tratamiento sistémico de la psoriasis en placas moderada a grave (>10% de superficie corporal), la eritrodermia psoriásica, la psoriasis pustulosa generalizada (enfermedad de Von Zumbusch), la psoriasis ungueal, la psoriasis palmo-plantar

y, especialmente, en la artritis psoriásica. Asimismo, se indica como rescate en aquellos pacientes tratados con fármacos biológicos antipsoriásicos que presentan pérdida de eficacia o recaída, o en combinación con otros fármacos sistémicos. Existen estudios sobre el uso de MTX en combinación con tratamientos biológicos, permitiendo en muchos casos mejorar la respuesta y adherencia del paciente al tratamiento.⁹⁻¹¹

Se han publicado ensayos clínicos que evalúan la eficacia del MTX en psoriasis, y se ha visto que se consiguen tasas de respuesta PASI 75 de hasta 60% a la semana 12 con una dosis de 15-22.5 mg/semana.^{4,9,12} En un metaanálisis se reporta una eficacia de aproximadamente 40% con PASI 75 a las 12 semanas de tratamiento.¹³

Otra enfermedad en la que se ha evaluado la respuesta del MTX es en alopecia areata severa (multifocal, universal, total y difusa) con buenos resultados. Hammer-schmidt y colaboradores¹⁴ reportan un crecimiento de >50% en 67.7% de los casos, con pocos efectos adversos. Los resultados de este estudio son parecidos a los de Droitcourt,¹⁵ reportando una repoblación satisfactoria de pelo en 64%.^{14,15} Lucas menciona que la eficacia del

MTX en alopecia areata en la infancia puede mantenerse durante varios años, en contraste con otros tratamientos que presentan altas tasas de recaída.¹⁶

Otras indicaciones del MTX en dermatología es la dermatomiositis,^{17,18} la pitiriasis liquenoide (formas agudas y recurrentes),^{19,20} la pitiriasis rubra pilaris, el pénfigo vulgar,^{21,22} y el pénfigoide ampolloso.²³

Las contraindicaciones para el MTX se presentan en la tabla 1.

Efectos adversos

Los efectos gastrointestinales se presentan hasta en 60% de los pacientes, y se manifiestan como estomatitis, náusea, vómito, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, anorexia y pérdida de peso.¹³

Los efectos más graves del MTX están relacionados con la toxicidad hematológica, hepática y pulmonar. La mielosupresión es la alteración más preocupante, con un índice mayor de mortalidad. Esta toxicidad deriva de la acción directa del MTX sobre la médula ósea, y es dosis dependiente.²⁴ La toxicidad más grave del MTX se asocia con alteraciones hematológicas, hepáticas y pulmonares,

Tabla 1. Contraindicaciones del uso de metotrexato

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Embarazo o lactancia/concepción en hombres	Insuficiencia renal (ajustar dosis)
Anemia, leucopenia, trombocitopenia importantes	Hepatitis activa o recurrente
	Cirrosis
	Alteración de enzimas hepáticas persistente
	Consumo excesivo de alcohol
	Interacción medicamentosa
	Infecciones activas (tuberculosis o VIH)
	Inmunosupresión o inmunosupresores (excepto biológicos)
	Evitar embarazo y fertilidad (durante el mismo y al suspenderlo al menos tres meses en hombres y un ciclo ovulatorio en mujeres)
	Vacunación reciente con agentes vivos
	Úlcera gástrica activa
	Obesidad (IMC >30)
	Diabetes mellitus
	Hiperlipidemia
	Hipoalbuminemia
	Carencia/falta de aporte de ácido fólico
	Edad avanzada
	Paciente poco cooperador o con mal apego

Tomada de Carretero, G. *et al.* Metotrexato: guía de psoriasis, *Actas Dermosifiliogr*, 2010, 101: 600-613.

con una mortalidad asociada decreciente en ese orden. La mielosupresión es la toxicidad más preocupante e inmediata del MTX, ya que puede llegar a causar la muerte. Esta toxicidad se deriva de la acción tóxica directa del MTX sobre la médula ósea en la mayoría de casos, y es dosis dependiente.²⁴ En cuanto a la toxicidad hepática del MTX, se conoce su capacidad para generar fibrosis e incluso cirrosis hepática. Para la valoración de este riesgo, anteriormente estaba indicada la realización de biopsia hepática periódica, con una dosis acumulativa de MTX de tan sólo 1-1.5 gr, sin embargo, actualmente las indicaciones se han modificado.

Asimismo, existen otros métodos menos invasivos para valorar el grado de fibrosis, entre los que se encuentra la determinación seriada del péptido aminoterminal de procolágeno III (PIIINP).^{3,4}

La Sociedad Americana de Dermatología, en sus lineamientos de 2009, sugirió la realización de biopsias hepáticas bajo las siguientes indicaciones.²⁵

Actualmente, en algunos estudios se ha demostrado el valor de la medición del PIIINP que se produce durante la síntesis de colágeno tipo III, ya que reduce la necesidad de toma de biopsias hepáticas.^{26,27} Este marcador correlaciona directamente con la actividad hepática fibrogénica en curso. Las determinaciones seriadas del PIIINP para detectar la fibrosis hepática son sensibles mas no específicas, ya que se elevan en diversas patologías como el hipertiroidismo o la esclerodermia. Debido a su alto valor predictivo negativo, valores normales de PIIINP no justifican la biopsia hepática.^{26v} La tendencia mundial es utilizar cada vez menos métodos invasivos como la biopsia hepática en pacientes en tratamiento con MTX para determinar la fibrosis hepática, y realizar determinaciones de PIIINP. Es importante considerar que el riesgo de daño por biopsia hepática es de 1 a 2%, y el riesgo de mortalidad es de 0.01 a 0.1 por ciento.^{26,27}

Las cirrosis hepática es una complicación rara, por lo que la biopsia hepática para la evaluación o seguimiento debe ser una indicación excepcional reservada para pacientes con alguna comorbilidad, o en aquéllos con una elevación dos veces la concentración de PIIINP.²⁸⁻³⁰

Otros marcadores directos de fibrosis son: el procolágeno I, el colágeno tipo IV, la laminina, el ácido hialurónico, las metaloproteinasas tisulares y sus inhibidores. La sensibilidad y la especificidad de estos marcadores varían dependiendo de la causa de la fibrosis.⁴

Existen otras pruebas no invasivas disponibles que nos permiten predecir la presencia (Fibrotest®) o ausencia (Fibroscan®) de fibrosis hepática significativa, por lo que son estudios de gran utilidad en pacientes candidatos

a biopsia hepática.³¹ La elastografía de transición (ET) o Fibroscan® se utiliza para cuantificar la rigidez del hígado, y por ende el grado de fibrosis hepática. Su mecanismo se basa en la emisión de un pulso mecánico que produce una onda elástica que se transmite a través del tejido; posteriormente la onda de ultrasonido, que sigue esta onda mecánica, mide la velocidad de propagación de la onda elástica en el interior del tejido.^{31,32}

Existen dos escalas (sistema Metavir y la clasificación de Scheuer) que clasifican el grado de fibrosis en cinco grados: F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis portal), F2 (fibrosis periportal), F3 (puentes de fibrosis entre espacios portal) y F4 (cirrosis).³¹ La ET es confiable para el diagnóstico de cirrosis hepática (estadio 4 o F4) y de fibrosis significativa (estadio de fibrosis 2 o F2); asimismo, en los pacientes con cirrosis evita la realización de biopsia hasta en 90% y en 70% de los pacientes con fibrosis significativa si se combina con otros métodos no invasivos. También se sabe que los mejores resultados se han obtenido diferenciando estadios elevados de fibrosis (F $\geq$ 3 y F 4) frente a estadios leves (F 0, F 1 y F 2).^{32,33}

Es importante la detección del grado de fibrosis, ya que de esta manera se podrá ubicar de forma oportuna a aquellos pacientes con un riesgo elevado de presentar complicaciones secundarias a hipertensión portal y hepatocarcinoma.^{31,32}

Barbero-Villares y colaboradores³³ realizaron un estudio en pacientes con enfermedades inflamatorias que cuentan con una dosis acumulada de MTX de 1500 mg, a quienes se les realizó la prueba de Fibroscan® para detección de fibrosis hepática; los resultados mencionan que 92.5% de los pacientes no presentó o fue mínimo el grado de fibrosis; grado F2 sólo se encontró en 7.5% de los pacientes; por lo que concluyen que el MTX no es un factor determinante para el desarrollo de fibrosis cuando se utiliza en dosis moderadas, mencionando que el Fibroscan® es una herramienta útil para la monitorización de la fibrosis hepática en pacientes tratados con MTX en enfermedades autoinflamatorias.³³

Azatioprina

La azatioprina (AZT) es un análogo sintético de las purinas, derivado del 6-mecaptopurina, que fue desarrollado en 1956. La FDA aprobó su uso para prevenir el rechazo de trasplante renal y para artritis reumatoide severa y refractaria a tratamiento; posteriormente se inició su uso en enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, miastenia *gravis* y enfermedades autoinmunes. Después de descubrir sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, la dermatología empezó a utilizarla para tratar enfermedades in-

flamatorias, como monoterapia o ahorrador de esteroide.³⁴

Mecanismo de acción y farmacocinética

El metabolito activo de la AZT es la 6-metilguanina, un análogo de las purinas, estructuralmente similar a la guanina y la adenosina. La incorporación de este metabolito en el ADN y ARN inhibe el metabolismo de las purinas y la división celular. Otras actividades de la 6-tioguanina es la supresión de la función de las células T, supresión de la formación de anticuerpos por las células B, reducción en el número de las células de Langerhans y la inhibición de su capacidad para presentar antígenos; es decir, inhibe la inmunidad celular y humoral, de ahí su efectividad en la respuesta inmune.^{34,35}

La biodisponibilidad de la AZT es de alrededor de 88%. Después de la administración oral, se absorbe de forma rápida y aproximadamente 30% se une a proteínas plasmáticas; alrededor de dos horas después de la ingesta alcanza su pico sérico máximo.³⁴ En el hígado, la AZT experimenta la acción de la enzima xantina-oxidasa y se convierte en 6-mercaptopurina. Una vez dentro del organismo, este medicamento puede seguir tres vías metabólicas: una vía anabólica por la que se convierte en metabolito activo (tioguanina monofosfato) y dos vías catabólicas que lo degradan en metabolitos inactivos. Las enzimas implicadas en las vías catabólicas son: la xantina oxidasa, cuya actividad puede reducirse por el uso de algunos fármacos como el alopurinol; y la tiopurina metiltransferasa (TPMT), la cual está sujeta a un polimorfismo genético.³⁵

La AZT tiene una vida media corta de aproximadamente tres horas, pero sus metabolitos permanecen activos por un tiempo prolongado, lo cual permite que se le administre cada 12 o 24 horas. Posteriormente se degrada a ácido nicotínico y se excreta en su paso por los riñones.³⁵

Tiopurina metiltransferasa

El gen de la TPMT se localiza en el cromosoma 6p22.3.³⁶ Se cree que tiene un patrón de herencia autosómica dominante y su actividad parece ser trimodal. La medición de la actividad de esta enzima en los glóbulos rojos ha permitido identificar tres grandes grupos: 89% de la población muestra una alta expresión de TPMT (homocigotos), 11% una expresión intermedia (heterocigotos) y 0.03% de pacientes presenta una actividad enzimática deficiente³⁵ (figura 3).

El conocimiento de los niveles séricos de esta enzima es de gran importancia, ya que la deficiencia de la TPMT resulta en la acumulación de nucleótidos de tioguanina, y se manifiesta clínicamente por un aumento importante en la toxicidad hematológica. Los efectos gastrointestinales no se ven relacionados con deficiencia de TPMT, sino que se rela-

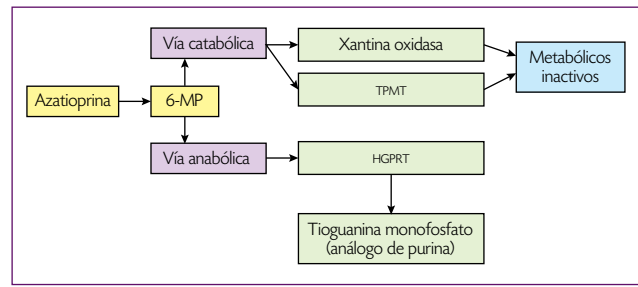


Figura 3. Metabolismo de azatioprina (HGPRT, hipoxantina-guanina-TPMT).

ción con niveles normales.^{34,36} Evaluar los niveles de TPMT resulta de mucho beneficio en el cuidado de los pacientes dermatológicos, ya que se logra una dosis apropiada de medicamento con una relación costo-beneficio aceptable.³⁷⁻³⁹

Dosis y vía de administración de la AZT

La AZT está disponible en vía oral, cada tableta contiene 50 mg. Se administra en dosis de 1 a 3 mg/kg/día. La dosis recomendada según los niveles de TPMT se indican en la tabla 2.^{40,41}

Cuando se presente mejoría de la enfermedad, la dosis se debe reducir 0.5 mg/kg cada 2 a 4 semanas.⁴⁰

Indicaciones del uso de azatioprina

A pesar de que la AZT fue aprobada por la FDA para usarla en enfermedades no dermatológicas, los dermatólogos han utilizado durante más de 35 años este medicamento para tratar enfermedades severas. El uso de AZT en dermatología está respaldado por numerosos estudios, informes y expertos de opinión. A pesar de esto, los niveles de evidencia del uso de AZT no son tan sólidos como en otros medicamentos más recientes. Es posible que la falta de evidencia se deba a que por muchos años se ha utilizado de forma tradicional, aunque de manera exitosa, para enfermedades inmunoampollosas, por lo que se ha reconocido su efecto terapéutico adecuado; aún se requiere de más estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados que respalden su uso.^{34,35}

Tabla 2. Dosis máxima de azatioprina asociada a niveles de TPMT

NIVELES DE TPMT	DOSIS MÁXIMA DE AZT
<5 U	AZT contraindicada
5-13.7 U	Hasta 0.5 mg/kg/día
13.7-19 U	Hasta 1.5 mg/kg/día
>19 U	Hasta 2.5 mg/kg/día

TPMT: Tiopurina metiltransferasa.

Algunas de las enfermedades dermatológicas en las que se ha utilizado la AZT como monoterapia o ahorrador de esteroide son: pénfigo vulgar,^{43,44} penfigoide ampolloso,^{45,46} penfigoide gestacional, penfigoide cicatricial,⁴⁷ lupus eritematoso,^{48,49} dermatomiositis,⁵⁰ vasculitis^{51,52} y dermatitis atópica.^{42,53} Otros padecimientos incluyen psoriasis,^{54,55} acné fulminans,⁵⁶ pitiriasis rubra pilaris,⁵⁷ liquen plano⁵⁸ y síndrome de Reiter.⁵⁹

Se han publicado numerosos estudios acerca del uso de AZT en pénfigo vulgar. Prácticamente en todos se habla de la utilidad de la AZT en la reducción de la dosis de los corticoides, es decir, como un ahorrador de los mismos. Asimismo existen estudios en penfigoide ampolloso donde se comprueba el beneficio de la AZT.^{34,45,46}

Contraindicaciones

Las interacciones medicamentosas de la AZT son un problema común que se debe tener en consideración. Existen diversas drogas que interactúan con la AZT, probablemente una de las mejor conocidas es el alopurinol, ya que inhibe la vía de la xantina-oxidasa.⁶⁰ La combinación de AZT con alopurinol incrementa el riesgo de desarrollar mielotoxicidad debido a la falta de inactivación de la 6-mercaptopurina por la xantina oxidasa.⁶¹ Algunos autores mencionan la combinación de AZT con alopurinol en caso de falta de respuesta al tratamiento con AZT,⁶² sin embargo, actualmente no se cuenta con suficiente evidencia que lo respalde en la práctica clínica, por lo que se prefiere evitar el uso concomitante de alopurinol con AZT. También se ha reportado mielotoxicidad en combinación con la sulfasalazina,⁶³ los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina,⁶⁴ y sulfametoxazol/trimetoprim.⁶⁵ Otra contraindicación es la hipersensibilidad a la AZT o compuestos similares. Asimismo, en aquéllos que presentan niveles de TPMT desconocidos o bajos, se recomienda iniciar un tratamiento diferente. En pacientes embarazadas se debe valorar el riesgo-beneficio del uso de AZT, ya que la FDA la considera categoría D, indicando que su uso representa un riesgo para el feto, sin embargo, en la literatura no está bien definido el efecto teratogénico de su uso.³⁴

Efectos adversos

En general, la AZT es bien tolerada en comparación con otros inmunosupresores. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, como náusea y diarrea, presentes en los primeros diez días de tratamiento. Muchos de estos síntomas mejoran ajustando la dosis, dividiéndola o administrándola junto con los alimentos.⁶⁶ También se puede presentar fatiga y malestar general

después de algunas semanas de iniciado el tratamiento, que mejoran con la reducción de la dosis.³⁴

Los efectos adversos de la AZT se basan principalmente en la hepatotoxicidad a largo plazo y la mielosupresión, este último relacionado con los niveles de TPMT, que obligan a la monitorización de los pacientes durante el tratamiento. Con el fin de evitar la hepatotoxicidad, la dosificación de la AZT se basa en el uso de dosis iniciales bajas y observación estrecha. Gardiner y colaboradores⁶⁷ mencionan que se puede evitar la mielosupresión disminuyendo la dosis de AZT (25 mg/día) en pacientes con deficiencia de TPMT, así como la evaluación previa de los niveles de esta enzima.⁶⁸ Hoy en día la medición previa de los niveles de TPMT nos permite conocer la dosis de AZT recomendada y evitar su uso en pacientes con alto riesgo de toxicidad, así como el empleo de dosis infraterapéuticas en sujetos con alta actividad enzimática.³⁹⁻⁴¹

La hipersensibilidad a la AZT es uno de los efectos adversos poco comunes pero más graves si se llega a presentar; esta intolerancia ocurre generalmente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. La sintomatología puede variar desde fiebre, náusea, vómito, diarrea y artralgias, hasta hipotensión y muerte. La mayoría ocurre en pacientes con enfermedades neurológicas, reumatológicas y pacientes que han recibido algún trasplante. En general esta hipersensibilidad se resuelve en días (12 horas a 20 días) después de discontinuar su administración.⁶⁹

En la tabla 3, adaptada de Martel y colaboradores, se explican los principales efectos adversos relacionados con la AZT.⁴¹

También se conoce el poder carcinogénico de la AZT, aunque el verdadero riesgo de malignidad asociado con enfermedades dermatológicas se desconoce. Sin embargo, se recomienda la vigilancia estrecha en pacientes con terapia por periodos prolongados. El riesgo de cáncer linfoproliferativo es controvertido; Nero y colaboradores no mostraron aumento en el riesgo de cáncer con el uso de AZT.⁷⁰ Por otro lado, Silman encontró que aproximadamente 2% de los pacientes (cuatro de 202) desarrollaron neoplasia linfoproliferativa con una dosis de 105-400 mg/día, con un tiempo de tratamiento de uno a 222 meses, mientras que 0.9% de los pacientes sin tratamiento con AZT (dos de 202) desarrollaron cáncer linfoproliferativo.⁷¹

La AZT se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, y es necesario ajustar la dosis. La respuesta clínica se va a encontrar de cuatro a seis semanas después de iniciar el tratamiento. Si luego de 16 semanas de tratamiento no se observa respuesta terapéutica, debe suspenderse.⁴²

Tabla 3. Efectos adversos relacionados con el uso de azatioprina

Cáncer
◇ Carcinoma epidermoide
◇ Linfoma
Mielosupresión (en relación con niveles de TPMT)
◇ Neutropenia
Agranulocitosis y pancitopenia
Infecciones
◇ VPH, VHS, escabiasis
Teratogenicidad
Síndrome de hipersensibilidad
Efectos gastrointestinales
◇ Náusea
◇ Vómito
◇ Diarrea
Hepatotoxicidad
◇ Elevación de las transaminasas
◇ Toxicidad hepatoceleular severa

TPMT: tiopurina metiltransferasa, VPH: virus del papiloma humano, VHS: virus del herpes simple.
Tomada de Martel, R.M. *et al.* Safety of azathioprine therapy adjusted to thiopurine methyltransferase activity in the treatment of infantile atopic dermatitis. Report on 7 cases, *Actas Dermosillogr*, 2010, 101 (5): 415-420.

Micofenolato de mofetilo

El micofenolato de mofetilo (MMF) es el éster del ácido micofenólico (MPA), un ácido orgánico débil, liposoluble, derivado del hongo *Penicillium brevicompactum*, que tiene propiedades antibióticas e inmunosupresoras, utilizado para prevenir el rechazo de trasplante de órganos, como riñón, hígado y corazón;⁷³ sin embargo, el uso de MPA está limitado por sus efectos adversos, en especial gastrointestinales y su posible carcinogenicidad. El MMF es superior al MPA por su mayor biodisponibilidad y menores reacciones adversas.⁷³

En 1970 se sintetizó el MPA para tratamiento de la psoriasis, sin embargo era poco tolerado ya que causaba malestar gastrointestinal. En 1996 se sintetizó el MMF, el cual es más seguro y mejor tolerado. Desde su introducción sustituyó a la AZT en el trasplante de órganos. Una ventaja sobre la AZT es que el alopurinol se puede utilizar para el tratamiento de la gota, sin necesidad de reducir la dosis.⁷³ En la actualidad la FDA aprueba su indicación en pacientes con trasplante con el objetivo de prevenir el rechazo, y se le usa en terapias combinadas con corticoides y ciclosporina.⁷³

Mecanismo de acción y farmacocinética

El MPA, metabolito activo del MMF, tiene propiedades antibacterianas, antivirales, antifúngicas y antitumorales,

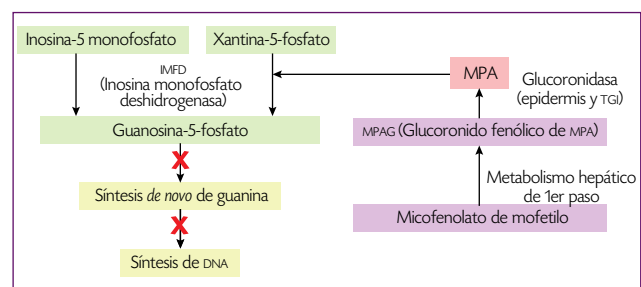
además de que es un inmunosupresor con el potencial de inhibir la proliferación de linfocitos y la producción de anticuerpos.⁷⁴

El MPA produce una inhibición selectiva, no competitiva y reversible de la inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMFD), una enzima importante de la vía de síntesis de nucleótidos. La adenosina y la guanina son bases nucleicas que pueden ser sintetizadas por dos vías: la vía hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa y, por tanto, la síntesis de *ново* de las purinas.⁷⁵ Los linfocitos T y B son altamente dependientes de esta vía para la proliferación celular.⁷² El MPA inhibe selectivamente la proliferación y función de los linfocitos, incluidas la formación de anticuerpos, la adhesión celular y la migración. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado la habilidad del MPA para bloquear la proliferación de linfocitos T y B, e inhibir la formación de anticuerpos y la generación de linfocitos T citotóxicos. Esta enzima es mediadora de la transformación de la inosina-5 monofosfato en guanosina-5 monofosfato.⁷³

Durante la activación de las células T, la actividad de IMFD aumenta diez veces; el MMF actúa con mayor potencia sobre la isoforma II predominante en los linfocitos, mientras que la tipo I predomina en las otras células. En las células existe una vía alternativa en la cual la guanina se convierte en guanina monofosfato por acción de una fosforibosil transferasa; pero en los linfocitos la única vía para sintetizar purinas de *ново*, precursoras para la síntesis de ARN y ADN, es la de la monofosfato inosina deshidrogenasa. Podría decirse, entonces, que el MMF ejerce una acción citostática selectiva sobre los linfocitos T y B.^{73,74}

El MMF induce la apoptosis de los linfocitos T activados, y deteriora la maduración de las células dendríticas; también previene la glucosilación de las glicoproteínas de los linfocitos y monocitos que participan en la adhesión a las células endoteliales. El resultado es la disminución de la migración de linfocitos a los sitios de inflamación e impiden la presentación de antígenos⁷³ (figura 4).

El MMF tiene una biodisponibilidad de 94% por vía oral. Una vez absorbido en el organismo, el MMF se trans-


Figura 4.

forma por hidrólisis, en el principio activo que es el MPA. El MPA se une en 97% a la albumina plasmática. Una vez en el hígado, rápidamente se conjuga a ácido glucurónico, sin embargo el glucurónico conjugado no puede penetrar a través de las membranas celulares, y por lo tanto es inactivo; pero en ciertos tejidos, incluida la epidermis, se expresa la enzima β -glucuronidasa, la cual lo convierte de un metabolito inactivo a un metabolito MPA activo.

Finalmente por la orina se excreta aproximadamente 87% en forma de glucurónico fenólico de MPA sin actividad farmacológica y 6% en las heces.

La concentración pico se obtiene entre los 60 y 90 minutos. Como consecuencia de la recirculación entero-hepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente seis a 12 horas de la administración.⁷³⁻⁷⁶

Dosis y vía de administración

La dosis inicial es de 250-500 mg/día de MMF, con una dosis de mantenimiento que puede llegar a 1-1.5 g/día que se ha utilizado para el tratamiento de la psoriasis. La Asociación Británica de Dermatología recomienda hasta 3 gr/día de MMF para el tratamiento del pénfigo vulgar y 2 gr/día para el tratamiento del pénfigoide ampolloso.⁷⁴

Indicaciones del uso de micofenolato de mofetilo

A partir de su introducción, el MMF se utilizó para trasplante renal y actualmente su uso en dermatología abarca múltiples enfermedades. En 1970 se introdujo para su uso en psoriasis severa, sin embargo se suspendió por los efectos gastrointestinales que causaba.⁷⁷⁻⁷⁹ A partir de la introducción del MMF en 1990, se han hecho múltiples estudios en psoriasis, donde se observó que en comparación con el MTX, el MMF no causa tantos efectos gastrointestinales, pero resulta menos efectivo.^{79,80} En enfermedades inmunoampollosas, el MMF ha demostrado tener buena respuesta. Se realizó un estudio comparando MMF con AZT más metilprednisolona en pacientes con pénfigoide ampolloso, y se encontró una respuesta igualmente efectiva con ambos grupos, causando remisión de las lesiones.⁸¹ En el pénfigo vulgar se realizaron estudios en donde se observó que el MMF, al igual que la AZT, es un buen ahorrador de esteroide, sin embargo es menos efectivo que la AZT. Los autores concluyeron que son necesarios más estudios controlados aleatorizados para establecer el tratamiento óptimo del pénfigo vulgar.^{82,83}

Otras enfermedades en las que se ha utilizado el MMF con buena respuesta es el lupus eritematoso, pioderma gangrenoso, dermatomiositis y liquen plano.^{72,73}

Efectos adversos

El principal efecto adverso del MPA es a nivel gastrointestinal; esto incluye diarrea, náusea y vómito; los efectos hematológicos (anemia, leucopenia, trombocitopenia) ocurren en 5 y 9%; aumenta el riesgo de infecciones, predominantemente de tracto urinario y respiratorio.^{80,81}

Otros efectos adversos son los neurológicos (ansiedad, astenia, cefalea, insomnio). El riesgo de desarrollar un proceso maligno en pacientes dermatológicos es muy bajo con MMF y se considera menor que en pacientes con algún trasplante. También está descrito que el riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma en pacientes trasplantados con MMF es de 4-4.2%, y en aquellos con AZT es de 2-3 por ciento.⁸⁰⁻⁸²

BIBLIOGRAFÍA

- Gubner R. Effect of "aminopterin" on epithelial tissues, *Arch Dermatol Syphilol* 1951; 64: 688-99.
- Edmundson WF y Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists, *AMA Arch Derm* 1958; 78: 200-3.
- Roenigk Jr HH, Maibach HI y Weinstein GD. Use of methotrexate in psoriasis, *Arch Dermatol* 1972; 105: 363-5.
- Serrano P y Mascaró J. Metotrexato: actualización en el tratamiento de la psoriasis, *Piel* 2006; 21: 358-63.
- Smith K, Daniel Su WP y Muller S. Methotrexate in dermatology, *Derm Sinica* 1989; 7: 11-8.
- Puig L. Metotrexato: novedades terapéuticas, *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 583-9.
- Kremer JM, Galivan J, Streckfuss A y Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates, *Arthritis Rheum* 1986; 29: 832-5.
- Carretero-Hernández G. Metotrexato en psoriasis: ¿es necesaria una dosis de prueba?, *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 1-4.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al. CHAMPION Study Investigators. 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.
- Barker J, Hoffmann M, Wozel G 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.
- Reich K, Langley RG, Papp KA et al. A 52-week trial comparing brianinab with methotrexate in patients with psoriasis, *N Engl J Med* 2011; 365: 1586-96.
- Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis, *N Engl J Med* 2003; 349: 658-65.
- West J, Ogston S y Foerster J. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials, *PLOS ONE* 2016; 11(5): e0153740, doi: 10.1371/journal.pone.0153740.
- Hammerschmidt M y Mulinari-Brenner F. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata, *An Bras Dermatol* 2014; 89: 729-34.
- Droitcourt C, Milpied B, Ezzedine K et al. Interest of high-dose pulse corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata: a retrospective case series, *Dermatology* 2012; 224: 369-73.
- Lucas P, Bodemer C, Barbarot S et al. Methotrexate in severe childhood alopecia areata: long-term follow-up, *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 102-3.

17. Villalba L, Hicks JE, Adams EM *et al.* Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens, *Arthritis Rheum* 1998; 41: 392-8.
18. Vencovsk J, Jarosová K, Macháček S *et al.* Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis, *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 95-102.
19. Pérez Pelegay J, Charro Martínez L, Grasa Jordán MP y Carapeto Márquez J. Pityriasis liquenoide, *Med Cutan Iber Lat Am* 2007; 35: 167-73.
20. Romani J, Puig LL, Fernández-Filgueras MT y De Moragas JM. Pityriasis lichenoides in children: clinicopathologic review of 22 patients, *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 1-6.
21. Castellanos-Iñiguez AA y Guevara Gutiérrez E. Pénfigo vulgar, *Dermatol Rev Mex* 2011; 55: 73-83.
22. Sánchez-Pérez J y García-Díez A. Pénfigo, *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 329-56.
23. Fuertes de Vega P, Iranzo-Fernández B y Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico, *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 328-34.
24. Carretero G, Puig L, Dehesa L *et al.* Metotrexato: guía de psoriasis, *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 600-13.
25. Menter A, Korman NJ, Elmets CA *et al.* Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-85.
26. Chalmers RJ, Kirby B y Smith A. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving longterm methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis, *Br J Dermatol* 2005; 152: 443-9.
27. Maurice PDL, Maddox AJ y Green CA. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen, *Br J Dermatol* 2005; 152: 450-7.
28. Guillaume JC. Méthotrexate dans le psoriasis: les biopsies hépatiques itératives sont-elles encore nécessaires?, *Ann Dermatol Venerol* 2006; 133: 513-7.
29. Lanse SB, Arnold GL, Gowans JD y Kaplan MM. Low incidence of hepatotoxicity associated with long-term, low-dose oral methotrexate in treatment of refractory psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis. An acceptable risk/benefit ratio, *Dig Dis Sci* 1985; 30: 104-9.
30. Aithal GP, Haugk B, Das S *et al.* Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified?, *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 391-9.
31. Carrión J. Utilidad del Fibroscan® para evaluar la fibrosis hepática, *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 415-23.
32. Mendoza J, Gómez-Domínguez E y Moreno-Otero R. Elastografía de transición (Fibroscan®), un nuevo método no invasivo en la valoración de la fibrosis hepática, *Med Clin Barc* 2006; 126: 220-1.
33. Barbero-Villares A, Mendoza J, Trapero-Marugán M *et al.* Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients, *Med Clin Barc* 2011; 137: 637-9.
34. Patel A, Swerlick R y McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future, *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 369-89.
35. Wise M y Callen J. Azathioprine: a guide for the management of dermatology patients, *Dermatol Therapy* 2007; 20: 206-15.
36. Sanderson J, Ansari A, Marinaki T y Duley J. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy?, *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 294-302.
37. Szumlanski C, Otterness D, Her C *et al.* Thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: human gene cloning and characterization of a common polymorphism, *DNA Cell Biol* 1996; 15: 17-30.
38. Schwab M, Schaffeler E y Marx C. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine s-methyltransferase polymorphism, *Pharmacogenetics* 2002; 12: 429-36.
39. Jackson AP, Hall AG y McLelland J. Thiopurine methyltransferase levels should be measured before commencing patients on azathioprine, *Br J Dermatol* 1997; 136: 133-4.
40. Marra CA, Esdaile JM y Anis AH. Practical pharmacogenetics: the cost effectiveness of screening for thiopurine s-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathioprine, *J Rheumatol* 2002; 29: 2507-12.
41. Martel RM, Melwani P, Islas D *et al.* Safety of azathioprine therapy adjusted to thiopurine methyltransferase activity in the treatment of infantile atopic dermatitis. Report on 7 cases, *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 415-20.
42. Caulfield M y Wynn T. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring, *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 29-35.
43. Roenigk HH Jr y Deodhar S. Pemphigus treatment with azathioprine. Clinical and immunologic correlation, *Arch Dermatol* 1973; 107: 353-7.
44. Ljubojevic S, Lipozenci J, Brenner S y Budimci D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period, *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002; 16: 599-603.
45. Ahmed AR, Maize JC y Provost TT. Bullous pemphigoid. Clinical and immunologic follow-up after successful therapy, *Arch Dermatol* 1977; 113: 1043-6.
46. Greaves MW, Burton JL, Marks J y Dawber RP. Azathioprine in treatment of bullous pemphigoid, *Br Med J* 1971; 1: 144-5.
47. Mondino BJ y Brown SI. Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid, *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 453-9.
48. Ginzel E, Sharon E, Diamond H y Kaplan D. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 1975; 18: 27-34.
49. Swaak AJ, Statius van Eps LW, Aarden LA y Feltkamp TE. Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. A three-year prospective study, *Clin Rheumatol* 1984; 3: 285-91.
50. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ *et al.* Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial, *Ann Intern Med* 1980; 92: 365-9.
51. Hafeez ZH. Unusual presentation of cutaneous vasculitis, *Int J Dermatol* 1998; 37: 687-90.
52. Carlson JA, Cavaliere LF y Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management, *Clin Dermatol* 2006; 24: 414-29.
53. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E *et al.* Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *Br J Dermatol* 2002; 147: 324-30.
54. Du Vivier A, Munro DD y Verbov J. Treatment of psoriasis with azathioprine, *Br Med J* 1974; 1: 49-51.
55. Hacker SM, Ramos-Caro FA, Ford MJ y Flowers FP. Azathioprine: a forgotten alternative for treatment of severe psoriasis, *Int J Dermatol* 1992; 31: 873-4.
56. Woolfson H. Acne fulminans with circulating immune complexes and leukaemoid reaction treated with steroids and azathioprine, *Clin Exper Dermatol* 1987; 12: 463-6.
57. Hunter GA y Forbes IJ. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine, *Br J Dermatol* 1972; 87: 42-5.
58. Lear JT y English JS. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine, *Clin Exper Dermatol* 1996; 21: 56-7.
59. Calin A. A placebo controlled, crossover study of azathioprine in Reiter's syndrome, *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 653-5.
60. Kennedy DT, Hayney MS y Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction, *Ann Pharmacother* 1996; 30: 951-4.
61. El-Gamel A, Evans C y Keevil B. Effect of allopurinol on the metabolism of azathioprine in heart transplant patients, *Transplant Proc* 1998; 30: 1127-9.
62. Cummins D, Sekar M, Halil O y Banner N. Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation, *Transplantation* 1996; 61: 1661-2.

63. Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP y Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: an in vivo study in patients with Crohn's disease, *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 79-85.
64. Gossmann J, Kachel HG, Schoeppe W y Scheuermann EH. Anemia in renal transplant recipients caused by concomitant therapy with azathioprine and angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Transplantation* 1993; 56: 585-9.
65. Bradley PP, Warden GD, Maxwell JG y Rothstein G. Neutropenia and thrombocytopenia in renal allograft recipients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole, *Ann Intern Med* 1980; 93: 560-2.
66. Jones JJ y Ashworth J. Azathioprine-induced shock in dermatology patients, *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 795-6.
67. Gardiner SJ y Begg EJ. Pharmacogenetics testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice?, *Pharmacogen Genomics* 2005; 15: 365-9.
68. Hadda V, Pandey BD, Gupta R y Goel A. Azathioprine induced pancytopenia: a serious complication, *J Postgrad Med* 2009; 55: 139-40.
69. Sinico RA, Sabadini E, Borlandelli S et al. Azathioprine hypersensitivity: report of two cases and review of the literature, *J Nephrol* 2003; 16: 272-6.
70. Nero P, Rahman A. e Isenberg DA. Does long term treatment with azathioprine predispose to malignancy and death in patients with systemic lupus erythematosus?, *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 325-6.
71. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B y Evans SJ. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20-year follow-up study, *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 988-92.
72. Robles AL, De la O M y Reynoso J. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of immunosuppressive agents, en T Rath (ed), *Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation*, InTech, Croacia, 2013, pp. 309-42.
73. Rathee P, Chaudhary H, Rathee S et al. Immunosuppressants: a review, *Pharma Innovation* 2013; 1: 90-9.
74. Allevato M y Donatti L. Mofetil micofenolato, *Act Terap Dermatol* 2006; 29: 222.
75. Mydlarski PR. Mycophenolate mofetil: a dermatologic perspectiva, *Skin Therapy Letter* 2005; 10: 6.
76. Strathie SJ y Tait C. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery, *Australas J Dermatol* 2015; 56: 77-83.
77. Lynch WS y Roenigk HH. Mycophenolic acid for psoriasis, *Arch Dermatol* 1977; 113: 1203-8.
78. Linn Jones E, Epinette WW, Hackney VC. et al. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid, *J Invest Dermatol* 1975; 65: 537-42.
79. Gómez EC, Menéndez L y Frost P. Efficacy of mycophenolic acid for the treatment of psoriasis, *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 531-7.
80. Liu V y Mackool BT. Mycophenolate in dermatology, *J Dermatol Treat* 2003; 14: 203-11.
81. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS. et al. Mycophenolate mofetil in dermatology, *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 183-99.
82. Beissert S, Werfel T y Frieling U. A comparison of oral methyprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid, *Arch Dermatol* 2007; 143: 1536-42.
83. Martin LK, Werth VP, Villanueva EV y Murrel D. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, *J Am Acad Dermatol* 2010; 64: 903-8.