



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

# Manejo práctico de inmunosupresores en dermatología



V.M. Leis-Dosil\* e I. Prats-Caelles

Sección de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Recibido el 18 de diciembre de 2016; aceptado el 14 de mayo de 2017  
Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Metotrexato;  
Ciclosporina;  
Ciclofosfamida;  
Azatioprina;  
Mycofenolato;  
Inmunosupresión

### KEYWORDS

Methotrexate;  
Cyclosporin;  
Cyclophosphamide;  
Azathioprine;  
Mycophenolate;  
Immunosuppression.

**Resumen** Las enfermedades inflamatorias y autoinmunes constituyen un desafío terapéutico por frecuencia y complejidad. Su tratamiento se basa en la inmunosupresión del paciente con glucocorticoides, inmunosupresores ahorradores de corticoides y fármacos biológicos, siendo imprescindible por tanto conocer su manejo. Cuando se va a pautar un inmunosupresor es necesario realizar un estudio previo para detectar contraindicaciones, infecciones latentes o determinar la dosis más adecuada del fármaco. Durante el tratamiento se deben realizar controles periódicos para detectar efectos secundarios. Cada fármaco tiene un tiempo de inicio de acción que es preciso conocer, así como una duración o dosis acumulada máxima recomendada. Los dermatólogos estamos habituados al uso estos fármacos inmunosupresores, pero es necesario tener claras las pautas y los controles necesarios con cada uno, para disminuir la variabilidad y evitar efectos adversos potencialmente graves.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Practical Management of Immunosuppressants in Dermatology

**Abstract** The treatment of inflammatory and autoimmune diseases is challenging because of their frequency and complexity. Treatment of these diseases is based on the suppression of the patient's immune system using corticosteroids, corticosteroid-sparing immunosuppressive agents, and biologic drugs, making an understanding of the management of immunosuppressive therapy essential.

Before an immunosuppressive agent is prescribed, a study must be carried out to identify contraindications, detect latent infections, and determine the most appropriate dose. During treatment, regular monitoring is required to detect adverse effects. The clinician must be familiar with the time lag between start of treatment and onset of the immunosuppressive effect as well as the maximum recommended duration of treatment and cumulative

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vmanuel.leis@salud.madrid.org](mailto:vmanuel.leis@salud.madrid.org) (V.M. Leis-Dosil).

dose for each drug. As dermatologists we are accustomed to using these immunosuppressive agents, but we should have a good knowledge of the guidelines for their use and the monitoring required in each case if we are to reduce variability and avoid potentially serious adverse effects.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El abordaje más habitual de los pacientes con dermatosis autoinmunes o inflamatorias consiste en la utilización de fármacos inmunosupresores (IS), buscando un equilibrio tal que se disminuya la respuesta inflamatoria patológica con el menor grado de inmunodepresión.

Cada fármaco IS se caracteriza por un tiempo de inicio de acción, una toxicidad aguda y acumulativa y una posología que debemos conocer. A veces necesitaremos una respuesta intensa y rápida, y otras en cambio un tratamiento que permita un mantenimiento a mayor largo plazo.

En esta revisión trataremos los IS clásicos. No trataremos los glucocorticoides ni los fármacos biológicos, por exceder el propósito de este trabajo.

## Antes de instaurar el tratamiento: pruebas complementarias y vacunación

Para poder inmunosuprimir a un paciente necesitamos conocer una serie de datos con los que descartar la existencia de contraindicaciones, ajustar la dosis a las condiciones de

cada individuo y programar actuaciones que minimicen los riesgos inherentes al tratamiento.

Existe una serie de parámetros analíticos comunes a todos los fármacos, y otros específicos de alguno de ellos<sup>1</sup> (tabla 1).

Es recomendable conocer la cobertura vacunal del paciente, por lo que su determinación se incluirá en la batería de pruebas complementarias. Si la situación clínica lo permite, lo ideal es poder administrar las vacunas necesarias y las dosis de recuerdo al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento IS. Si no es posible, se esperará hasta 3 meses después de finalizado el tratamiento, ya que las vacunas de virus vivos atenuados conllevan un riesgo de infección, y es posible que no se consiga inmunización frente a las inactivadas<sup>2-5</sup>.

En el caso de la vacuna de la varicela ha de individualizarse y, si es necesaria su administración como puede ser en los niños, se suspenderá el tratamiento IS de mantenimiento 2 semanas antes y hasta 2 semanas después<sup>6</sup>.

Frente al neumococo disponemos de 2 tipos de vacuna: una de polisacáridos de 23 valencias (VNP23) y otra conjugada de 13 valencias (VNC13). En pacientes bajo tratamiento IS las autoridades españolas recomiendan una pauta

**Tabla 1** Pruebas complementarias a solicitar antes de empezar el tratamiento inmunosupresor

Metotrexato	Ciclosporina	Azatioprina	Mofetil micofenolato y micofenolato de sodio	Ciclofosfamida
Hemograma con fórmula leucocitaria Bioquímica con: glucosa, iones, perfil renal, hepático (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina) y lipídico, ácido úrico Serologías: VHB, VHC, VIH Situación de cobertura vacunal Mantoux o quantiferón ( <i>quantitative interferon gamma release assay</i> ) Test de embarazo en mujeres en edad fértil				
Si bilirrubina total > 5 mg/dl, está contraindicado Análisis de orina Radiografía de tórax Niveles de PIINP	TFGe: determinar función renal y ajustar la dosis. Tensión arterial	Niveles de TPMT		Radiografía de tórax (valorar) Análisis de orina Descartar insuficiencia suprarrenal (cortisol y ACTH basales; prueba dinámica con determinación de cortisol antes y después de administrar 250 µg de ACTH) En varones valorar espermiograma y conservación de esperma

PIINP: péptido N-terminal del procolágeno tipo III; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; TPMT: tiopurina metil transferasa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 2** Aspectos básicos, útiles a la hora de escoger el fármaco inmunosupresor adecuado

	Metotrexato	Ciclosporina	Azatioprina	Mofetil micofenolato y micofenolato de sodio	Ciclofosfamida
Indicaciones dermatológicas en ficha técnica	Psoriasis	Psoriasis Dermatitis atópica	Lupus eritematoso sistémico Dermatomiositis Pénfigo vulgar Pioderma gangrenoso	Ninguna	«Enfermedades autoinmunes que comprometen la vida»
Dosis recomendada	De 5 a un máximo de 25 mg/semana	2,5-5 mg/kg/d	2-2,5 mg/kg/d (ajustar a niveles de TPMT). Dosis máxima 200 mg/d	Micofenolato de mofetilo: 1-2 g/d repartidos en 2 dosis Micofenolato de sodio: 1.080-1.440 mg/d	Oral: 1-2 mg/kg/d; máximo 2,5 mg/kg/d iv: 500-1.000 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, cada mes
Inicio de acción	Lento, 4-8 semanas. Esperar 12 semanas antes de considerar fracaso de tratamiento	Rápido, 2-4 semanas	Puede tardar meses	La mayoría de los respondedores mejora en 4 semanas. Algunos necesitan hasta 3 meses	Rápido. De 2 a 16 semanas, con una media de alrededor de 5 semanas
Duración máxima recomendada	Valorar toxicidad hepática con dosis acumuladas de 1.500 mg	Un año	Según evolución de la enfermedad. Riesgo carcinogénico a partir de 10 años	Según tolerancia y respuesta	Tiene una importante toxicidad acumulativa, pero se puede mantener

iv: intravenoso; TPMT: tiopurina metil transferasa.

Fuente: Fichas técnicas consultadas online en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

secuencial con una dosis de VNC13 antes de empezar el tratamiento, seguida de otra dosis al menos 8 semanas después de VNP23. Si el paciente ya está en tratamiento se hará esa misma pauta en el momento de la consulta. Se dará una dosis de recuerdo con VNP23 a los 5 años<sup>7</sup>.

Los pacientes en tratamiento IS constituyen un grupo diana de vacunación antigripal anual, con la misma vacuna y pauta que la población general<sup>8</sup>.

Escogeremos un fármaco u otro teniendo en cuenta distintos condicionantes (tabla 2):

- Que el paciente presente antecedentes personales o datos en las pruebas complementarias que puedan contraindicar algún fármaco.
- Que la enfermedad esté o no recogida en la ficha técnica<sup>9-13</sup>.
- Que necesitemos una respuesta rápida e intensa.
- Que en cambio busquemos un fármaco de mantenimiento, que permita un tratamiento prolongado.

### Aspectos prácticos de los fármacos inmunosupresores

Una vez decidido el fármaco que se va a pautar, debemos conocerlo a fondo para obtener los mejores resultados sin causar problemas a nuestro paciente. Vamos a exponer con una finalidad práctica los aspectos clave de los fármacos

IS utilizados con mayor frecuencia en dermatología (tablas 3-7).

### Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito análogo del ácido fólico que inhibe de forma competitiva la enzima dihidrofolico-reductasa. Es sin duda uno de los IS más empleados en dermatología<sup>14</sup>.

Aunque en la ficha técnica únicamente consta su indicación en psoriasis<sup>13,15,16</sup>, existen múltiples trabajos que proponen su eficacia en otros cuadros<sup>17</sup>, como enfermedades ampollares autoinmunes<sup>18</sup>, dermatitis atópica grave del adulto<sup>19</sup>, alopecia areata<sup>20</sup>, urticaria crónica<sup>21</sup>, lupus eritematoso cutáneo<sup>22,23</sup>, sarcoidosis, esclerodermia, papulosis linfomatoide y otros trastornos linfoproliferativos<sup>17,24</sup> o queratoacantomas<sup>25</sup>, entre otros.

Se presenta en comprimidos de 2,5 mg y en jeringas precargadas con distintas dosis, entre 7,5 mg y 30 mg. El tratamiento por vía oral es mucho más barato que el parenteral, y la bioequivalencia es similar, al menos hasta dosis de 17,5 mg/semana<sup>14,16</sup>. Sin embargo, ocasiona molestias gastrointestinales con mayor frecuencia. Se recomienda la vía parenteral en aquellos casos en los que se va a sobrepasar la dosis de 15 mg, ya que aumentaría el riesgo de intolerancia digestiva cuando el paciente tenga riesgo de confundir la dosis o no sea buen cumplidor<sup>26</sup>.

**Tabla 3** Aspectos prácticos del tratamiento con metotrexato

Presentaciones disponibles	Comprimidos de 2,5 mg Jeringas precargadas de 7,5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg
Posología	Inicio: 7,5-15 mg a la semana (fijar un día concreto de la semana para evitar confusiones) Aumento progresivo de dosis si se precisa. Evitar sobrepasar los 20 mg a la semana Debe acompañarse con ácido fólico, 5-15 mg a la semana, separado 24-48 h de la toma de MTX
Monitorización durante el tratamiento	Hemograma, iones, perfil renal y hepático. A la semana de aumentar la dosis, luego en semanas 2, 4, 6, 10, 14 y 18. Posteriormente cada 3 meses PIIINP cada 3 meses FibroScan® si PIIINP alterado en más de 2 determinaciones
Contraindicaciones	Embarazo (el paciente varón debe evitar también hasta 3 meses de suspensión de tratamiento). Patología hepática grave. Citopenias graves
Fármacos a evitar	Vacunas vivas o atenuadas, cotrimoxazol, fenitoína, ciclosporina, azatioprina, AINE
Indicaciones de retirada o ajuste de dosis	Embarazo. Aumento importante y mantenido de PIIINP. Incremento mantenido de VCM que no revierta con ácido fólico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; PIIINP: péptido N-terminal del procolágeno tipo III; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 4** Aspectos prácticos del tratamiento con ciclosporina

Presentaciones disponibles	Cápsulas de 25, 50 y 100 mg Solución oral de 100 mg/ml
Posología	Inicio: 2,5-3,5 mg/kg/d (calcular en función del peso ideal, no peso real, para evitar sobredosificación) Mantenimiento con la menor dosis posible No sobrepasar 5 mg/kg/d
Monitorización durante el tratamiento	Tensión arterial semanal, siempre en las mismas circunstancias. El paciente apuntará las lecturas y las aportará en consulta. Analíticas: hemograma, perfil renal, hepático, iones, ácido úrico y orina. Cada 2 semanas los 3 primeros meses. Luego mensual Es posible medir los niveles de fármaco si hay sospecha de interacción o falta de cumplimiento
Contraindicaciones	Infecciones activas. Neoplasias (descartando el carcinoma basocelular). HTA no controlada No asociar fototerapia por aumento del riesgo de neoplasias Insuficiencia renal: vigilar función renal
Fármacos a evitar	Insuficiencia hepática, cirrosis: evitar o comenzar con dosis bajas. Numerosas interacciones con fármacos metabolizados por citocromo P450 y CYP34A
Indicaciones de retirada o ajuste de dosis	Más de un año de tratamiento (recomendado) HTA: si HTA en 2 determinaciones seguidas bajar dosis 25%; si no mejora se debe asociar antihipertensivo (calcioantagonista dihidropirimidínico, IECA, ARA II); si no mejora, suspender Toxicidad renal: deterioro de aclaramiento de creatinina en 2 determinaciones en menos de 2 semanas, disminuir la dosis 25%; si mejora mantener dosis reducida, y si no mejora suspender

ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Es fundamental explicar bien al paciente que la administración es semanal y no diaria, para evitar efectos secundarios graves<sup>17,26</sup>. Una buena estrategia es establecer un día concreto de la semana, teniendo en cuenta el mal-estar de los días posteriores y la posibilidad de hacer los controles analíticos el día anterior, el más lejano a la toma

del fármaco. Por vía oral la dosis puede pautarse en una sola toma o en 2 o 3 separadas por 12 horas<sup>15</sup>.

La dosis de prueba ya no se considera necesaria<sup>27</sup>. Se recomienda comenzar con una dosis de 7,5-15 mg a la semana, e incrementarla progresivamente si no se alcanza una respuesta satisfactoria. Los incrementos se pueden

**Tabla 5** Aspectos prácticos del tratamiento con azatioprina

Presentaciones disponibles	Comprimidos de 50 mg
Posología	0,5-3 mg/kg/d. Ajustar la dosis según los niveles de TPMT Al inicio dosis baja e ir aumentando según tolerancia y respuesta Si no está disponible la determinación de TPMT, empezar con dosis bajas (50 mg/d) e ir aumentando progresivamente con seguimiento estrecho de hemograma. Si VCM aumenta menos de 3 fL en 3 meses se podría aumentar 0,5 mg/kg/d. Si aumenta más de 8 fL, reducir 0,5 mg/kg/d y nuevos controles analíticos incluyendo ácido fólico y vitamina B <sub>12</sub> . Repartir en 2 tomas diarias para mejorar tolerancia gastrointestinal
Monitorización durante el tratamiento	Hemograma, función renal, función hepática Semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20. Luego cada 3 meses
Contraindicaciones	Alergia al fármaco o 6-mercaptopurina. Neoplasias actuales. Niveles de TPMT nulos o menores de 5 U/ml
Fármacos a evitar	Micofenolato, micofenólico. Vacunas vivas y atenuadas. Alopurinol. Sulfasalazina. Cotrimoxazol. IECA
Indicaciones de retirada o ajuste de dosis	Lactancia (en embarazo valorar riesgo-beneficio) Reacción de hipersensibilidad Pancreatitis. Hepatotoxicidad Mielotoxicidad

TPMT: tiopurina metiltransferasa; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 6** Aspectos prácticos del tratamiento con mofetil micofenolato y micofenolato de sodio

Presentaciones disponibles	Ácido micofenólico: comprimidos gastrorresistentes de 180 y 360 mg Micofenolato mofetilo: cápsulas de 250 mg, comprimidos recubiertos de 500 mg, polvo para suspensión oral de 1 g/5 ml, viales de 500 mg
Posología	Ácido micofenólico: 720 mg cada 12 h Micofenolato mofetilo: empezar con 250-500 mg cada 12 h e ir aumentando cada 2 semanas hasta una dosis de mantenimiento de 1 g/12 h. Si se administra por vía endovenosa, <i>nunca</i> en bolus Las cápsulas y comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua El micofenolato mofetilo puede tomarse con o sin alimentos. En el caso del micofenólico también se puede ingerir con o sin alimentos, pero una vez que se empieza debe hacerse siempre igual
Monitorización durante el tratamiento	Hemograma y bioquímica cada 2 semanas el primer mes, luego mensual durante 3 meses y posteriormente cada 2 meses
Contraindicaciones	Embarazo, lactancia. Alergia al fármaco
Fármacos a evitar	Azatioprina, ciclosporina, vacunas de virus vivos y atenuados, aciclovir, colestiramina, tacrolimus, rifampicina, antiácidos
Indicaciones de retirada o ajuste de dosis	Leucopenia grave con menos de 1.300 neutrófilos/ml

hacer de 2,5-5 mg cada 4-6 semanas<sup>17,19</sup>. Los pacientes respondedores suelen mostrar mejoría a las 4 semanas, pero hemos de esperar hasta las 12 para considerar que el tratamiento ha fracasado. Las dosis de 15 mg/semana suelen ser eficaces; si es preciso superar los 25 mg/semana debe replantearse el tratamiento<sup>26</sup>.

Este planteamiento es similar tanto en psoriasis como en otras enfermedades. En el caso concreto de las enfermedades ampollares autoinmunes se ha visto por una parte un grupo de pacientes no respondedores (13% en pénfigo vulgar y 4% en pénfigoide ampollar), sin ningún dato que pueda ayudar a predecirlo, y por otra, una mortalidad por infecciones graves considerable (3,7% en pénfigo vulgar y 2,5% en pénfigoide); a pesar de ello es una buena opción para disminuir la dosis de corticoides<sup>18</sup>.

Se debe suplementar con ácido fólico o folínico. Con ello se reducen significativamente los efectos secundarios hepáticos y de forma no significativa también los mucosos, gastrointestinales y hematológicos, pero no se previene la fibrosis pulmonar<sup>26,28</sup>. En cuanto a la eficacia existen trabajos que se contradicen, pero lo más probable es que no disminuya a pesar de la suplementación<sup>28</sup>; esto se puede explicar por la existencia de mecanismos de acción diferentes al de promover la acción antiinflamatoria de la adenosina<sup>16</sup>. No parece haber diferencias entre ácido fólico y folínico, teniendo el primero un coste inferior. En cuanto a la dosis también hay controversia, variando entre 5 y 30 mg/semana, salvo que se den otras enfermedades con aumento del consumo de folatos, una dosis de 5 mg a la semana separada 24-48 horas de la toma de MTX sería suficiente<sup>26</sup>.

**Tabla 7** Aspectos prácticos del tratamiento con ciclofosfamida

Presentaciones disponibles	Grageas de 50 mg Viales de 200 y 1000 mg
Posología	Oral: 50-100 mg al día, pudiendo aumentar a 2 mg/kg/d en enfermedades graves. Debe tomarse la gragea entera sin triturar ni masticar. Para minimizar los efectos secundarios, tomar en dosis única por la mañana y beber abundantes líquidos (3 l al día). Vaciar la vejiga antes de acostarse. Acompañar de antieméticos si precisa Parenteral, pulsos intravenosos: inicio 500 mg/m <sup>2</sup> , luego 750 y después 1.000, según tolerancia. Administrar sueroterapia endovenosa intensa. Acompañar de antieméticos, incluso en premedicación. Valorar Mesna® intravenoso
Monitorización durante el tratamiento	<i>Tratamiento oral</i> Hemograma completo cada 7-14 días un mes, al inicio o tras cada cambio de dosis. Luego cada 1-3 meses. Ajustar la dosis para mantener más de 4.000 leucocitos/ml Análisis de orina cada 1-3 meses Citología de orina 1-2 veces al año Cistoscopia si hematuria o citología alterada Perfil hepático cada 3 meses Test de embarazo  <i>Pulsos endovenosos</i> Hemograma completo a los 10-14 días de cada pulso e inmediatamente después del tratamiento
Contraindicaciones	Absolutas: embarazo y lactancia, alergia al fármaco, depresión de médula ósea, antecedente de cáncer de vejiga urinaria Relativas: infección activa, insuficiencia hepática y renal
Fármacos a evitar	Succinilcolina, anticolinérgicos, alopurinol, busulfan, clorpromazina, ciprofloxacino, fluconazol, tiotepa
Indicaciones de retirada o ajuste de dosis	Desarrollo de cáncer de vejiga urinaria. Cardiotoxicidad aguda

Uno de los principales efectos secundarios del MTX es la fibrosis hepática. En una revisión sistemática se comprobó que aumentaba el riesgo de fibrosis en pacientes con psoriasis en un 22%, pero en cambio no se demostró una asociación significativa con la duración del tratamiento o la dosis acumulada. Por ello los autores concluían que solo desarrolla fibrosis un subgrupo concreto de pacientes, cuyas características no fueron capaces de determinar debido a la baja calidad de los estudios analizados<sup>29</sup>. Probablemente influyan las comorbilidades presentes en los pacientes con psoriasis, como la obesidad y el consumo de alcohol. Es necesario un método no invasivo para detectar esta fibrosis sin necesidad de realizar una biopsia. Los más estudiados son la determinación de biomarcadores como el PIIINP (péptido N-terminal del procolágeno III)<sup>30</sup> y técnicas de imagen como el Fibroscan®. En un metaanálisis<sup>31</sup> se pudo comprobar que estas técnicas individualmente tienen poco poder como técnicas de cribado; en cambio, paneles combinados de varios biomarcadores como el *Enhanced Liver Fibrosis* o la combinación con técnicas de imagen podría ser mucho más útil.

## Ciclosporina

La ciclosporina (CsA) es un inhibidor de la calcineurina que actúa en los linfocitos T. Las indicaciones dermatológicas

aprobadas en la ficha técnica son la psoriasis y la dermatitis atópica. Pero se ha usado con éxito en otros cuadros como el síndrome de Stevens-Johnson<sup>32</sup>, liquen plano y liquen plano pilar<sup>33</sup>, pioderma gangrenoso, urticaria crónica, enfermedades ampollas autoinmunes, hidrosadenitis supurativa, etc.<sup>34,35</sup>.

La gran ventaja de la CsA es su rapidez de acción, pudiendo conseguir un buen control de la enfermedad en pocos meses tras un ciclo de tratamiento corto.

Las dosis usadas oscilan generalmente entre los 2,5 y los 5 mg/kg/día<sup>36</sup>. Hay que tener en cuenta que, aun siendo muy lipofílico, el fármaco se distribuye sobre todo por la masa magra; por lo tanto, en pacientes obesos, si se calcula la dosis teniendo en cuenta el peso real aumenta el riesgo de toxicidad y los niveles circulantes son muy elevados. Es recomendable calcular la dosis utilizando el peso ideal del paciente<sup>37</sup>.

La dosis diaria generalmente se reparte en 2. Se ha demostrado que la toma antes de ingerir alimentos facilita su absorción, permitiendo reducir la dosis, y presentando una farmacocinética más constante y predecible. Es recomendable, por tanto, tomar la medicación antes del desayuno y de la cena<sup>38</sup>.

En general está desaconsejado sobrepasar un año de tratamiento, debido al mayor riesgo de toxicidad en ciclos muy largos. Sin embargo, se han buscado estrategias que permitan mantenerlo el mayor tiempo posible. Entre ellas, las 2

más clásicas, empleadas sobre todo en pacientes con psoriasis, son las rotaciones y las combinaciones que permitan reducir la dosis diaria. Otra posibilidad es el tratamiento pulsátil de fin de semana, que consiste en pautar de mantenimiento una dosis de hasta 5 mg/kg/d 2 días seguidos a la semana descansando el resto, tras conseguir el control de la enfermedad con una terapia continua convencional. La eficacia en psoriasis es similar al mantenimiento con terapia continua y la dosis media diaria es significativamente menor<sup>39</sup>. Esta pauta se ha usado con resultados prometedores en pacientes pediátricos con dermatitis atópica grave, permitiendo tratamientos largos evitando recaídas<sup>40</sup>, con menor toxicidad y dosis acumulada.

Dos de los principales efectos secundarios que exigen un ajuste de la dosis son el daño renal y la hipertensión arterial (HTA). Si la creatinina aumenta sus valores un 30% con respecto a los basales en 2 determinaciones consecutivas separadas por 2 semanas, se disminuirá la dosis un 25%; lo mismo haremos si se desarrolla HTA. Si se consigue la normalización de la creatinina o la tensión arterial se podrá continuar, pero con la dosis rebajada. En cambio, si a las 4 semanas de la bajada de dosis se mantienen los valores elevados o incluso empeoran, es indicación de suspender el tratamiento<sup>36,37</sup>.

El tratamiento con CsA generalmente puede ser suspendido de forma inmediata sin efecto rebote, aunque una disminución progresiva puede alargar el periodo de resolución hasta el siguiente brote. Son indicaciones de retirar el tratamiento que no se consiga un buen control de la enfermedad a las 12 semanas de tratamiento, la aparición de efectos adversos graves (neoplasias, infecciones) o la ausencia de normalización de la HTA o creatinina tras la bajada de dosis. En el embarazo es preferible retirarlo, salvo que la enfermedad requiera tratamiento y no haya alternativas más seguras; en caso de mantenerlo la paciente seguirá controles como una embarazada de alto riesgo. En niños puede ser necesario hacer interrupciones del tratamiento para cumplimentar el calendario de vacunaciones.

## Azatioprina

Está indicada en enfermedades inflamatorias y en la prevención del rechazo del trasplante de órgano sólido. Es un profármaco que se metaboliza rápidamente a 6-mercaptopurina. Esta se bioactiva a través de varias vías metabólicas con enzimas que forman nucleótidos de tioguanina, que posteriormente se incluirán en el ADN celular provocando sus acciones biológicas<sup>41,42</sup>.

La tiopurina metiltransferasa (TPMT) es una enzima metiladora que produce distintos productos intermedios, muchos inactivos. En la población hay un porcentaje bajo (0,3%) de personas homocigotas para algún alelo de baja actividad, con muy baja o nula actividad y en los que el tratamiento estaría contraindicado, un 9-11% heterocigotos, con una actividad intermedia, y un 89-91% homocigotos para un alelo con alta actividad<sup>41,43-45</sup>. Los pacientes con actividad alta de TPMT requerirán dosis mayores para alcanzar efectos terapéuticos que aquellos con baja actividad. Pero la baja actividad de TPMT conlleva un riesgo superior de mielosupresión. Se ha demostrado la utilidad de la cuantificación de la actividad de TPMT para determinar la dosis más eficaz

y segura para cada paciente, tanto en adultos como en la población pediátrica<sup>43,46-48</sup>. Esta técnica está cada vez más implantada y a precios más competitivos; sin embargo, si no se dispone de ella se puede comenzar con dosis bajas e ir subiendo progresivamente bajo un estrecho control analítico para detectar precozmente datos de mielosupresión.

Otro tipo de efectos secundarios, tanto idiosincrásicos como dosis-dependientes, no dependen de los niveles de TPMT, pudiendo surgir incluso con valores normales de actividad enzimática<sup>41,47,49,50</sup>. Incluso se ha publicado un caso de alopecia areata que, con niveles normales de TPMT, desarrolló supresión de médula ósea<sup>51</sup>. En un reciente metaanálisis se demostró una asociación significativa de la presencia de polimorfismos de TPMT con efectos secundarios globales de azatioprina, toxicidad en médula ósea y la intolerancia gástrica, pero no con la hepatotoxicidad<sup>52</sup>.

Se ha comprobado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que la determinación de niveles de actividad de la glutatión S transferasa y su genotipado son útiles para determinar el riesgo de leucopenia, sobre todo en la población oriental. Queda por determinar su relación con otros efectos secundarios de la azatioprina<sup>53</sup>.

La principal queja de los pacientes, y motivo habitual de suspensión del tratamiento, es el malestar intestinal, con náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. Para evitarlo se puede fraccionar la dosis en varias tomas y acompañarlas de alimento<sup>45</sup>.

Si el cuadro de molestias gastrointestinales es intenso o prolongado es necesario descartar el desarrollo de hepatotoxicidad, un síndrome de hipersensibilidad o una pancreatitis<sup>50</sup>. Esta pancreatitis suele presentar una rápida mejoría clínica y analítica al retirar el fármaco.

El potencial carcinogénico es otro de los efectos secundarios más preocupantes de azatioprina. El riesgo es difícil de calcular y varía mucho entre series. Se ha podido demostrar que la propia azatioprina, además de la inmunodepresión, causa fotosensibilidad, específica para el rango de UVA, teniendo por ello una acción carcinogénica sinérgica con la exposición solar<sup>42</sup>. Factores de riesgo adicionales para el desarrollo de cáncer cutáneo en estos pacientes son el tratamiento prolongado, las dosis altas y los fototipos bajos<sup>50</sup>. Además de cáncer cutáneo, también hay riesgo de linfomas y se han descrito casos de angiosarcoma de Kaposi y carcinoma de células renales<sup>54</sup>.

La hipersensibilidad a azatioprina se manifiesta de forma variada: fiebre, mialgias, artralgias, náuseas, hepatitis, nefritis intersticial, fallo renal, rash maculopapuloso o lesiones de paniculitis. El diagnóstico mediante test de provocación puede provocar un cuadro grave, por lo que debe hacerse en un hospital con equipo de reanimación cardiopulmonar. La 6-mercaptopurina sería en estos casos una alternativa de tratamiento mejor tolerada<sup>41</sup>.

Por otra parte, existe un riesgo aumentado de infecciones. En niños son frecuentes las verrugas víricas, los molluscum, las foliculitis y los impétigos<sup>55</sup>.

## Mofetil micofenolato y micofenolato sódico

Actúa mediante la inhibición selectiva y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa tipo 2, impidiendo la síntesis de purinas por una vía propia de los linfocitos T y

B, y no de otras células<sup>56,57</sup>. Está disponible en 2 formas, el mofetil micofenolato (MMF), una prodroga que se transforma en micofenolato tras la digestión, y el micofenolato sódico (MFS), una sal de sodio con cubierta entérica<sup>58</sup>.

Está indicado en trasplantes de corazón, hígado o riñón, como profilaxis del rechazo agudo. No hay enfermedades dermatológicas aprobadas en la ficha técnica<sup>12</sup>.

Sin embargo, al presentar menos toxicidad hepática y renal que otros IS se ha buscado su utilidad en diversas enfermedades inflamatorias.

El inicio de acción no es tan rápido como con los glucocorticoides o la ciclosporina, necesitando al menos un mes, y a veces incluso 3-4 meses. Por tanto, su utilidad es en tratamiento de mantenimiento<sup>58</sup>, en monoterapia o como ahorrador de corticoides.

Se han comunicado buenos resultados en pioderma gangrenoso<sup>58</sup>, dermatitis atópica grave de adultos, tanto con MMF<sup>56</sup> como con MFS<sup>59,60</sup>, y de niños<sup>61</sup>, pénfigo vulgar<sup>62</sup>, colagenosis<sup>63,64</sup>, urticaria crónica idiopática<sup>65</sup>, liquen plano y sarcoidosis<sup>64</sup>. No son tan buenos los resultados obtenidos en psoriasis<sup>66</sup>, aunque en un ensayo clínico aleatorizado no se demostró diferencia estadísticamente significativa frente a metotrexato<sup>67</sup>. Se trata de casos aislados o series de casos, no habiendo apenas ensayos clínicos aleatorizados de calidad.

Las dosis empleadas como inmunosupresor en enfermedad inflamatoria oscilan entre los 500 mg y 1 g/12 horas de MMF y de 720 mg/12 horas de MFS. Cuando se alcanzan los 2 g diarios de MMF y no hay respuesta, estaría indicado determinar niveles plasmáticos de ácido micofenólico, para descartar la falta de cumplimiento terapéutico o valorar el aumento de dosis si hay baja absorción del fármaco<sup>68</sup>. Estos niveles son muy variables entre pacientes, y curiosamente entre enfermedades. Daudén et al. comunicaron que en psoriasis los niveles plasmáticos de ácido micofenólico eran un mal predictor de la eficacia y seguridad del MMF<sup>66</sup>.

Una gran ventaja de MMF frente a otros IS es su buena tolerancia y seguridad, sobre todo en cuanto a toxicidad renal, hepática y neurológica.

Los efectos adversos más frecuentes (12-36%) son los digestivos<sup>63</sup> como diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y deposiciones blandas. Son dosis-dependientes y raras veces obligan a suspender el tratamiento. En algunos pacientes se elevan las transaminasas, sin repercusión clínica ni clara hepatotoxicidad. El MFS con cubierta entérica tiene una mejor tolerancia digestiva.

Se observa leucopenia, con mayor frecuencia que anemia o trombocitopenia, también en relación directa con la dosis. Con dosis de 3 g/d, hasta un 34% de los pacientes desarrollará leucopenia<sup>64</sup>. Si los neutrófilos bajan por debajo de 1.300/ml sería indicación de retirada. Se ha descrito una aplasia de glóbulos rojos, sobre todo en pacientes trasplantados<sup>65</sup>. Estos efectos secundarios hematológicos suelen mejorar rápidamente tras bajar la dosis o retirar el fármaco.

No son raros los síntomas urinarios, como disuria, urgencia y frecuencia miccional, piuria estéril o hematuria, sobre todo al principio del tratamiento y mejorando tras el primer año.

Los datos en cuanto a riesgo de infecciones y neoplasias son muy variables y controvertidos en la literatura. Los trabajos publicados son poco comparables entre sí a este

respecto, ya que los pacientes trasplantados suelen recibir dosis mayores, así como otros IS concomitantes, en comparación con los pacientes con enfermedades inflamatorias.

## Ciclofosfamida

Es un agente alquilante que interfiere con la replicación de ADN al fijar un grupo alquilo a la base de guanina<sup>69</sup>, llevando por tanto a la muerte celular. Afecta a linfocitos T y en mayor grado a linfocitos B<sup>70</sup>. La dosis habitual es de 1-2 mg/kg/d por vía oral, o de 500-1.000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada mes por vía endovenosa.

Es un fármaco muy potente, pero se reserva para cuadros de especial gravedad, dados sus efectos secundarios. En dermatología sus indicaciones principales son las enfermedades ampollares autoinmunes, sobre todo pénfigo vulgar y foliáceo, las vasculitis sistémicas autoinmunes, el lupus eritematoso cutáneo grave, la afectación cutánea de la esclerosis sistémica y el linfoma cutáneo de células T<sup>71,72</sup>.

Al aumentar el riesgo de toxicidad con la dosis acumulada en la pauta oral diaria, se han ensayado distintos esquemas terapéuticos con el fin de minimizarla: administración endovenosa mensual; administración endovenosa mensual con dosis baja diaria oral; dosis única endovenosa inmunoblata sin rescate con células madre. No parece haber grandes diferencias en eficacia<sup>70-76</sup> con respecto a la pauta oral diaria, pero los pulsos endovenosos parecen más seguros, con una dosis acumulativa menor<sup>77</sup>.

Las molestias digestivas como náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis son frecuentes. Las náuseas son más habituales en los pulsos que en el tratamiento oral, recomendándose profilaxis antiemética.

La mielosupresión es un efecto secundario agudo frecuente y dependiente de la dosis, que se manifiesta habitualmente como leucopenia. Es necesario un control analítico para ajustar la dosis de forma que los leucocitos se mantengan por encima de 3.500-4.000/ml. Si la cifra de neutrófilos es peligrosamente baja pueden ser útiles los factores estimulantes de colonias<sup>77</sup>. En cuanto al riesgo de infección se recomienda profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol o dapsona<sup>73</sup>. Entre un 9% y un 15% de los casos en algunas series necesitó ingreso hospitalario por herpes zóster grave<sup>71</sup>. Como con otros IS, es necesaria la vacunación frente a neumococo y gripe según el calendario.

La cistitis hemorrágica es un efecto secundario característico de la ciclofosfamida. La incidencia varía entre un 8% y un 41%, según las dosis empleadas. La vía oral parece implicar un riesgo mayor que los pulsos endovenosos. Se debe a la secreción por vía urinaria de un metabolito, la acroleína, que irrita la mucosa urotelial. Para evitarlo, se deben beber abundantes líquidos, evitar tomar la medicación por la noche y advertir al paciente de que vacíe la vejiga antes de acostarse, para que no esté la acroleína en contacto con la mucosa hasta la mañana siguiente. En los pulsos endovenosos se debe administrar sueroterapia intensa para forzar diuresis, y se puede hacer tratamiento adyuvante con Mesna<sup>®</sup> (2-mercaptoetanosulfonato de sodio) que actúa uniéndose a la acroleína inactivándola. Se administra inmediatamente después de la ciclofosfamida, a las 4 y a las 8 horas. La dosis de Mesna<sup>®</sup> en cada infusión es un 20% de la dosis empleada de ciclofosfamida; es decir, si se



administran 1.000 mg de ciclofosfamida se pautarían 3 dosis de 200 mg de Mesna<sup>®</sup>.

El otro efecto secundario característico de la ciclofosfamida es la toxicidad gonadal. Sobre todo con el tratamiento oral puede aparecer fallo ovárico prematuro, azoospermia, alteraciones menstruales e infertilidad potencialmente irreversibles. La utilidad de la testosterona en varones y los análogos de GnRH en mujeres es controvertida en los distintos trabajos. Por ello la recomendación es evitar la ciclofosfamida en pacientes en edad reproductiva y, en caso de tener que emplearla, remitir a los pacientes a unidades de reproducción para recibir consejo y valorar la criopreservación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Cotes ME, Swerlick RA. Practical guidelines for the use of steroid-sparing agents in the treatment of chronic pruritus. *Dermatol Ther.* 2013;26:120–34.
- Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la ponencia de programas y registro de vacunaciones. Vacunación en adultos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2004.
- Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy.* 2015;7:1273–92.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. Executive Summary: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309–18.
- Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL. General recommendations on immunization: Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Pediatrics.* 2007;119:1008.
- Limia-Sánchez A, Cañellas-Llabrés S. Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
- Recomendaciones de Programas de Vacunaciones. Vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo. 2015 [consultado 11 Dic 2016]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/eu/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo.Gruposriesgo.pdf>
- Souto Castro C. La respuesta del personal sanitario de España durante las campañas de vacunación antigripal. 2014 [consultado 11 Dic 2016]; Disponible en: <https://addi.ehu.es/handle/10810/13031>
- Ficha Técnica Imurel 50mg comprimidos recubiertos con película. [internet] 2016 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/50043/FichaTecnica\\_50043.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/50043/FichaTecnica_50043.html)
- Ficha Técnica Ciclofosfamida Sandoz 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión. [internet] 2015 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/79067/FichaTecnica\\_79067.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/79067/FichaTecnica_79067.html)
- Ficha Técnica Sandimmun Neoral 100mg cápsulas blandas [internet] 2015 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/60320/FichaTecnica\\_60320.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/60320/FichaTecnica_60320.html)
- Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. CellCept 250. [internet] [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000082/WC500021864.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf)
- Ficha técnica Metotrexato 2,5 mg comprimidos. [internet] 2015 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/79758/FichaTecnica\\_79758.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/79758/FichaTecnica_79758.html)
- Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:216–28.
- Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaña M, et al. Metotrexato: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:600–13.
- Puig L. Metotrexato: novedades terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:583–9.
- Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Kirby B, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol.* 2016;175:23–44.
- Gürçan HM, Razzaque Ahmed A. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2009;161:723–31.
- Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2007;156:346–51.
- Royer M, Bodemer C, Vabres P, Pajot C, Barbarot S, Paul C, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata: Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood AA. *Br J Dermatol.* 2011;165:407–10.
- Perez A, Woods A, Grattan CEH. Methotrexate: A useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 2010;162:191–4.
- Wenzel J, Brahler S, Bauer R, Bieber T, Tuting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: Results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol.* 2005;153:157–62.
- Garza-Mayers AC, McClurkin M, Smith GP. Review of treatment for discoid lupus erythematosus. *Dermatol Ther.* 2016;29:274–83.
- Brujin MS, Horváth B, van Voorst Vader PC, Willemze R, Vermeer MH. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate: A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol.* 2015;173:1319–22.
- Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore E, Sanmartín O, Serra-Guillén C, Botella-Estrada R, et al. Ensayo clínico: la infiltración intralesional con metotrexato de forma neoadyuvante en la cirugía del queratoacantoma permite obtener mejores resultados estéticos y funcionales. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:605–15.
- Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, et al. Metotrexato en psoriasis moderada-grave: revisión de la literatura y recomendaciones de experto. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:194–206.
- Carretero-Hernández G. Metotrexato en psoriasis: ¿es necesaria una dosis de prueba? *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:1–4.
- Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2009;160:622–8.
- Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: A systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2014;171:17–29.
- Martyn-Simmons CL, Rosenberg WMC, Cross R, Wong T, Smith CH, Barker JNWN. Validity of noninvasive markers of methotrexate-induced hepatotoxicity: A retrospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2014;171:267–73.
- Maybury CM, Samarasekera E, Douiri A, Barker JN, Smith CH. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170:1237–47.

32. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:941-7.
33. Mirmirani P, Willey A, Price VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:667-71.
34. Capella GL, Casa-Alberighi OD, Finzi AF. Therapeutic concepts in clinical dermatology: Cyclosporine A in immunomediated and other dermatoses. *Int J Dermatol.* 2001;40:551-61.
35. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:925-46.
36. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, et al. Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:474-8.
37. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:949-72.
38. Umezawa Y, Mabuchi T, Ozawa A. Preprandial vs. postprandial pharmacokinetics of cyclosporine in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007;46:880-2.
39. Conde-Fernandes I, Torres T, Selores M. Maintenance treatment of psoriasis with cyclosporine A: Comparison between continuous and weekend therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:341-2.
40. Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral cyclosporine weekend therapy: A new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:551-2.
41. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011: Guidelines for prescribing azathioprine. *Br J Dermatol.* 2011;165:711-34.
42. Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol.* 2008;159:198-204.
43. Martel RM, Melwani P, Islas D, Peñate Y, Borrego L. Seguridad de azatioprina según los niveles de tiopurina metiltransferasa en el tratamiento de la dermatitis atópica infantil. Experiencia en 7 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:415-20.
44. Vestergaard T, Bygum A. An audit of thiopurine methyltransferase genotyping and phenotyping before intended azathioprine treatment for dermatological conditions. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:140-4.
45. Wise M, Callen JP. Azathioprine: A guide for the management of dermatology patients. *Dermatol Ther.* 2007;20:206-15.
46. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol.* 2002;147:308-15.
47. Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: Clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:29-35.
48. Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil: Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:689-94.
49. Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KKB, Graversgaard C, Ibler KS, Jemec GBE, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: A 5-year retrospective study of adult outpatients. *Br J Dermatol.* 2015;172:1122-4.
50. Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: The past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:369-89.
51. Vaño-Galván S, Hermosa-Gelbard Á, Sánchez-Neila N, Miguel-Gómez L, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, et al. Pulse corticosteroid therapy with oral dexamethasone for the treatment of adult alopecia totalis and universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1005-7.
52. Liu Y-P, Xu H-Q, Li M, Yang X, Yu S, Fu W-L, et al. Association between thiopurine s-methyltransferase polymorphisms and azathioprine-induced adverse drug reactions in patients with autoimmune diseases: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0144234.
53. Liu H, Ding L, Zhang F, Zhang Y, Gao X, Hu P, et al. The impact of glutathione S-transferase genotype and phenotype on the adverse drug reactions to azathioprine in patients with inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Sci.* 2015;129:95-100.
54. Belgi G, Friedmann PS. Traditional therapies: Glucocorticoids, azathioprine, methotrexate, hydroxyurea. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:546-54.
55. Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, Martinez AE, Kinsler VA. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:108-14.
56. Ballester I, Silvestre JF, Pérez-Crespo M, Lucas A. Tratamiento de la dermatitis atópica grave del adulto con mofetil micofenolato en 8 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:883-7.
57. Frieling U, Luger TA. Mycophenolate mofetil and leflunomide: Promising compounds for the treatment of skin diseases. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:562-70.
58. Li J, Chong AH, Green J, Kelly R, Baker C. Mycophenolate use in dermatology: A clinical audit: Mycophenolate audit. *Australas J Dermatol.* 2013;54:296-302.
59. van Velsen SGA, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CAFM, de Bruin-Weller MS. First experience with enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic®) in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: An open label study. *Br J Dermatol.* 2009;160:687-91.
60. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SGA, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1074-84.
61. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: Experience in 14 patients. *Br J Dermatol.* 2007;157:127-32.
62. Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol.* 2003;149:138-45.
63. Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Ther.* 2007;20:229-38.
64. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:183-99.
65. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: Experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:767-70.
66. Daudén E, Sánchez-Peinado C, Ruiz-Genao D, García-F-Villa M, Onate MJ, García-Díez A. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with efficacy and safety of mycophenolate mofetil in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;150:132-5.
67. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami M, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis: MMF vs. MTX for psoriasis treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1447-51.
68. Sokumbi O, el-Azhary RA, Langman LJ. Therapeutic dose monitoring of mycophenolate mofetil in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:36-40.
69. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:203.e1-12.

70. Gual A, Iranzo P, Mascaró JM Jr. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: A case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:814–8.
71. Kim J, Chan JJ. Cyclophosphamide in dermatology: Cyclophosphamide in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2017;58:5–17.
72. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Suarez LFF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670–80.
73. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:276–80.
74. Nousari CH, Brodsky R, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:148–50.
75. Hayag MV, Cohen JA, Kerdel FA. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in a patient with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:1065–9.
76. Sharma VK, Khandpur S. Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38:659–64.
77. España A, Panizo C, Fernández S, Marquina M, Pretel M, Aguado L, et al. Remisión clínica completa prolongada en pacientes con pénfigo vulgar grave después del tratamiento con ciclos intravenosos de ciclofosfamida. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:113–20.