

Uso de Metotrexato en dermatología: una antigua droga aún vigente.

Cristián Navarrete D¹, María Carolina González A², Cristián Vera-K¹.

¹Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Interna de medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

El Metotrexato es una droga ampliamente utilizada en dermatología con propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas e inmunosupresoras. La dosis usada es variable, se administra de preferencia por vía oral, y sus efectos se ven desde la sexta semana de tratamiento. Su metabolismo es hepático y se excreta por la orina. Se debe comprobar que el paciente no tenga contraindicaciones para su uso previo al inicio de la terapia, y evaluar al paciente con exámenes de laboratorio antes y durante la terapia. Durante el tratamiento se recomienda suplementar con ácido fólico. Presenta toxicidad de órganos, principalmente mielosupresión, hepatotoxicidad y toxicidad pulmonar; es importante también considerar su potencial teratogenicidad, su capacidad de reactivar infecciones oportunistas, su potencial oncogénico y el síndrome "Recall". Esta revisión tiene como objetivo ser una guía práctica actualizada para el uso de MTX en patologías dermatológicas.

Palabras claves: Metotrexato, dermatología, piel, psoriasis.

Summary

Methotrexate is a drug widely used in dermatology with anti-inflammatory, antiproliferative and immunosuppressive properties. The dose used is variable and is preferably administered orally; its effects are seen from the sixth week of treatment. It has hepatic metabolism and is excreted in the urine. Patients shouldn't have any contraindications to receive MTX and should be evaluated with laboratory tests before and during therapy. Supplementation with folic acid is recommended. It has organ toxicity, mainly myelosuppression, hepatotoxicity and pulmonary toxicity; is also important to consider their potential teratogenicity, its ability to reactivate opportunistic infections, their oncogenic potential and "Recall" syndrome. This review is an updated practical guide for the use of MTX in dermatologic skin diseases.

Key words: Methotrexate, dermatology, skin, psoriasis.

Introducción

El Metotrexato (MTX) o ácido 4-amino-10-metilfólico es un derivado de la aminopterina que fue utilizado de forma empírica en 1951 y fue aprobado por la FDA en 1972 para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriática, el mismo año en que salieron las primeras guías para su uso en psoriasis¹⁻⁴. Probablemente después de la prednisona sea la segunda droga sistémica con propiedades inmunosupresoras indicada por los dermatólogos,⁴ siendo utilizada en una amplia variedad de patologías de la piel (Tabla 1). Sin lugar a dudas, es la psoriasis donde su uso es más conocido y logra eficacias muy altas llegando a un PASI 75 a las 12 semanas de hasta 60%¹.

El MTX es un antimetabolito que posee una triple acción anti-

inflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora (Figura 1). Al ser un análogo del ácido fólico se une e inhibe competitiva e irreversiblemente a la enzima dihidrofolato reductasa, con lo que impide la conversión del ácido fólico (dihidrofólico [DHF]) a ácido folínico (tetrahidrofolato [THF]). El THF es un cofactor necesario para la síntesis de pirimidinas y purinas, por lo tanto para la síntesis de ADN y ARN^{1,4}. El MTX es un medicamento específico de la fase S del ciclo celular, inhibiendo principalmente la división de células con rápida proliferación.

La timidilato sintetasa requiere como cofactor el THF así como también la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa requiere THF para la producción de pirimidinas y purinas, respectivamente.⁴

Correspondencia: Cristián Vera K.

Correo electrónico: cvera@med.puc.cl

Psoriasis.
Dermatomiositis.
Morfea.
Dermatitis atópica.
Dermatitis de contacto / Pónfolix.
Lupus eritematoso cutáneo.
Fascitis eosinofílica.
Policondritis recidivante.
Pitiriasis liquenoide crónica / Pitiriasis liquenoide et varioliforme aguda.
Papulosis linfomatoide/linfoma anaplástico células grandes CD30+.
Pustulosis palmoplantar.
Pitiriasis rubra pilaris.
Sarcoidosis cutánea.
Penfigoide ampoloso.
Penfigoide cicatrizal.
Dermatosis lineal IgA.
Pénfigos.
Enfermedad Hailey-Hailey.
Linfoma cutáneo de células T.
Enfermedad de Behcet.
Poliarteritis nodosa cutánea.
Liquen mixedematoso.
Liquen plano.
Queratoacantoma solitario (intralesionales).
Pioderma gangrenoso.
Reticulohistiocitosis multicéntrica.
Artritis reactiva.

Tabla 1

Patologías dermatológicas que pueden ser tratadas con Metotrexato.

Este mecanismo descrito parece evidente cuando se usa el MTX a dosis altas, sin embargo, cuando se usa a dosis bajas como en dermatología, su mecanismo de acción está solo parcialmente descrito pese a llevar más de 50 años de uso¹⁻⁴.

Pareciera ser que un efecto importante del MTX en patología inflamatoria cutánea y a dosis bajas estaría mediado por la adenosina y sería independiente de su acción anti folato². La

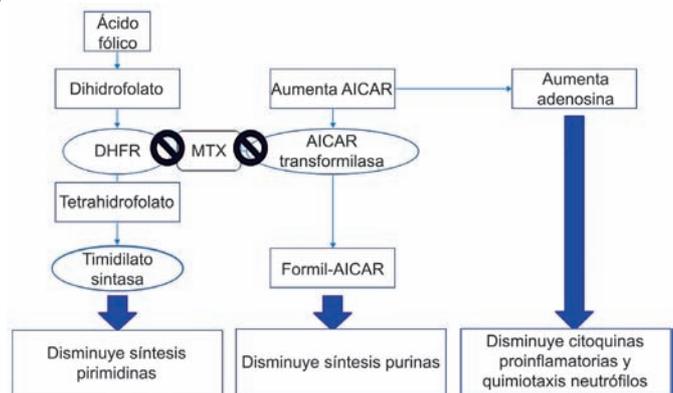


Figura 1

Esquema práctico que muestra el mecanismo de acción del Metotrexato.

MTX: Metotrexato, DHFR: dihidrofolato reductasa, AICAR: 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido. Modificado de Shen *et al.*²

adenosina es un nucleósido purínico que tiene potentes efectos antiinflamatorios: inhibe el *burst* oxidativo de los neutrófilos y monocitos, previene la quimiotaxis de neutrófilos e inhibe la secreción de citoquinas como TNF α e IL-12. EL MTX, al inhibir la AICAR transformilasa aumenta los niveles de AICAR citoplasmáticos, lo que se traduce en un aumento intracelular de adenosina con los consiguientes efectos descritos^{2,4}.

Múltiples efectos tisulares adicionales se han descrito como posibles mecanismos de acción del MTX: inducción de apoptosis en linfocitos CD4 activados, inhibición de la IL-1, disminución de la producción de especies reactivas del oxígeno e inhibición de la neovascularización, entre otros. Todos estos efectos adicionales hasta ahora son solo hipótesis².

Los efectos clínicos del MTX comienzan a verse entre la semana 4 y la 8 de inicio del fármaco³, en nuestra experiencia a partir de la 6ª semana.

Farmacocinética

El MTX puede administrarse por vía oral, subcutánea, intramuscular e intravenosa. A dosis menores de 15 mg/semanales la biodisponibilidad oral es equivalente a la parenteral, este efecto pareciera ser mediado por saturación de los receptores intestinales contribuyendo a la disminución en su absorción⁴.

Un 50% - 90% de la droga circula ligado a albúmina y los niveles plasmáticos máximos se obtienen a las 1 – 2 horas desde la administración. Esto explicaría por qué medicamentos que desplazan al MTX de la albúmina aumentan su eficacia y su

toxicidad. Estos medicamentos incluyen los salicilatos, el probenecid, los barbitúricos, las sulfonamidas, las tetraciclinas, el cloranfenicol y las sulfonilureas⁴.

El MTX es metabolizado a 7-hidroxi metotrexato (7-OH-MTX) por oxidación en el hígado e intracelularmente a poliglutamatos. El MTX y el 7-OH-MTX tienen una vida media plasmática de 6 – 7 horas y los poliglutamatos cercana a una semana lo que explica su administración semanal¹.

El 90% de la droga se elimina sin cambios por la orina por filtración glomerular y por secreción activa en el túbulo proximal (es un ácido orgánico débil), una pequeña proporción se excreta por las heces a través del circuito enterohepático^{1,2}. Por esta razón, hay aumento de toxicidad por MTX en pacientes con disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) o con disminución de la secreción tubular. La dosis debe ser ajustada en pacientes añosos⁵, en usuarios de AINEs que disminuyen la TFG. Por lo mismo, puede haber toxicidad con ácidos orgánicos débiles que compiten con la secreción tubular: penicilinas, sulfonamidas, probenecid, colchicina y salicilatos⁴.

Dosis y Administración

El MTX se encuentra disponible en Chile y en la mayor parte del mundo en tabletas de 2.5 mg y en solución inyectable de 50 mg/ 2 mL (0.1 ml equivalente a 2.5 mg de MTX). Nosotros preferimos la vía oral como primera elección y utilizamos la vía parenteral (preferentemente subcutánea o intramuscular) en los casos en que haya mala tolerancia gástrica o en los que la vía oral sea imposible de usar.

En niños, la dosis se calcula por peso o por superficie corporal; preferimos el cálculo por peso y usamos 0.5 mg/kg a la semana.

Debido a la larga vida media de los poliglutamatos intracelulares derivados del MTX se administra una vez a la semana o dividido en 3 tomas separadas por 12 hrs en 2 días consecutivos.³ La dosis varía entre 7.5 mg a 25 mg semanales pero puede ser tan baja como 2.5 mg a la semana en pacientes añosos con falla renal.

Evaluación de los pacientes candidatos al uso de Metotrexato y monitorización de los usuarios

La evaluación de los pacientes que son candidatos a usar MTX se inicia con una historia detallada buscando antecedentes de patologías médicas que puedan aumentar el riesgo de toxicidad e indagando sobre los hábitos y expectativas del paciente. En pacientes mujeres en edad fértil siempre se debe preguntar respecto a posible embarazo y lactancia (Tabla 2).

dad e indagando sobre los hábitos y expectativas del paciente. En pacientes mujeres en edad fértil siempre se debe preguntar respecto a posible embarazo y lactancia (Tabla 2).

Absolutas	Embarazo o lactancia *** Anemia, leucopenia, trombocitopenia importantes °
Relativas	Insuficiencia renal (ajustar dosis por clearance)¶¶* Alteración persistente de enzimas hepáticas ** Hepatitis activa o recurrente ** Cirrosis Consumo excesivo de alcohol */** Interacción medicamentosa */** Medicación hepatotóxica concomitante */** Infecciones activas (destacan las crónicas como TBC y VIH) Inmunosupresión o inmunosupresores (no aplica para biológicos) Vacunación reciente con agentes vivos Úlcera gástrica activa Obesidad (IMC > 30)** Diabetes Mellitus** Hiperlipidemia** Hipoalbuminemia* Carencia/Falta de aporte de ácido fólico */** Paciente no colaborador * Edad avanzada *

Tabla 2

Contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de Metotrexato.

Con clearance de creatinina entre 20 – 50 ml/min disminuir dosis en un 50%.⁴

* Factores asociados a toxicidad hematológica.

** Factores asociados a toxicidad hepática.

*** Durante el tratamiento y al suspenderlo al menos 3 meses en hombres y mujeres.

° Se considera importante: Anemia (Hb < 11 gr/dL), Leucopenia (< 3.500 células/mm³), Trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mm³).

(TBC = Tuberculosis, VIH = Virus de Inmunodeficiencia Humana, IMC = Índice de Masa Corporal).

1. Hemograma con recuento de plaquetas
2. BUN y Creatinina plasmática para calcular clearance de Creatinina
3. Pruebas hepáticas
4. Serología Hepatitis B y Hepatitis C
5. Test de embarazo en mujeres en edad fértil
6. Serología VIH
7. PPD para detección de TBC
8. Radiografía de tórax basal
9. Considerar biopsia hepática en pacientes con historia de enfermedad hepática significativa no explicada por otra causa (discutido actualmente)

Tabla 3

Exámenes que la AAD sugiere tomar previo al inicio de terapia con Metotrexato³.

Las contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de MTX se resumen en la tabla 2.

A todos los pacientes candidatos a usar MTX que acuden a nuestro Servicio de Dermatología les solicitamos los exámenes detallados en la tabla 3, basándonos en las guías de la American Academy of Dermatology (AAD)³.

La AAD recomienda realizar una dosis de pruebas de MTX para descartar efectos idiosincráticos mielosupresores del fármaco con un hemograma con recuento diferencial y de plaquetas a las dos semanas de iniciar el fármaco. La dosis de prueba habitual descrita va entre 5 a 10 mg semanales por 2 semanas.

Una vez que los pacientes se encuentran en tratamiento solicitamos hemograma con recuento diferencial y de plaquetas y perfil hepático mensual por los primeros 6 meses, los cuales luego espaciamos a una frecuencia bi o tri-mensual dependiendo del paciente. La muestra para la medicación de las pruebas hepáticas debe realizarse **al menos 5 días después de la toma del MTX** (idealmente el día previo a la toma de la siguiente dosis) debido a que las transaminasas pueden elevarse levemente los primeros 2 días de la toma del MTX sin presentar relevancia clínica³.

La evaluación de la función renal mediante creatinina y nitrógeno ureico plasmático (BUN) y el cálculo de la TFG lo realizamos cada 3 meses. En las mujeres usuarias de MTX realizamos test de embarazo en cada control.

El aporte suplementario de ácido fólico plantea una disyuntiva clínica, por un lado puede disminuir la actividad del MTX, pero por otro puede disminuir los efectos adversos origina-

dos por la misma droga. Sin embargo, en las guías de la AAD se recomienda suplementar a estos pacientes con ácido fólico, siendo el esquema utilizado diferente en cada centro y sin consenso actual. Ellos recomiendan usar 1 mg de ácido fólico diario excepto el día en que se usa el MTX.³ Nosotros utilizamos una dosis única de **5 mg a la semana, lo más espaciado posible entre las dosis semanales de MTX**.¹ Pareciera ser que la administración de ácido fólico disminuye principalmente los efectos gastrointestinales, la mucositis y previene la toxicidad hematológica y hepática sin disminuir la efectividad de la droga.³

Toxicidad por Metotrexato

Quizá la principal restricción al uso del MTX sea la toxicidad de órganos. Las tres principales preocupaciones son la mielosupresión, la hepatotoxicidad y la toxicidad pulmonar. De éstas, la que produce mayor mortalidad es la mielosupresión³.

En una serie de 164 toxicidades fatales atribuidas a MTX entre 1969 y 2004 en Inglaterra 67 se debieron a mielosupresión, 30 a fibrosis pulmonar y solo 8 a toxicidad hepática⁶.

Toxicidad gastrointestinal:

Un 30% – 60% de los pacientes experimentan náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, indigestión, diarrea, anorexia, fatiga y aftas. Estos efectos pueden ceder con el tiempo, con el fraccionamiento de la dosis, con el paso a vía de administración parenteral y con el uso de ácido fólico^{1,2,4}.

Toxicidad hematológica:

Los factores de riesgo primario para toxicidad hematológica son aquellos que disminuyen la excreción o aumentan la biodisponibilidad del fármaco e incluyen: falla renal, edad avanzada, falta de suplementación con folatos, interacciones medicamentosas (Tabla 4) y errores en la posología por parte del paciente o el médico³.

Esta toxicidad es derivada de la acción tóxica directa sobre la médula ósea y es dosis dependiente, sin embargo, aunque la pancitopenia es rara a dosis bajas de MTX, puede ocurrir en cualquier momento y de manera idiosincrática y por eso el control con hemogramas es mandatorio y es esta la razón que justifica la dosis de prueba durante las 2 primeras semanas de uso de MTX. La mortalidad asociada a pancitopenia alcanza un riesgo de un 25%⁴.

El aumento del volumen corpuscular medio (VCM) en el hemograma puede preceder a la caída de los componentes de

Disminuyen eliminación renal de MTX	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrotoxinas • Salicilatos • AINEs
Aumentan efectos tóxicos del MTX	<ul style="list-style-type: none"> • Trimetropin-Sulfametoxazol • Etanol • Fenilbutazona
Disminuyen secreción tubular MTX	<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos • Sulfonamidas • Probenecid • Cefalotina • Penicilinas • Colchicina
Desligan MTX de albúmina	<ul style="list-style-type: none"> • Salicilatos • Probenecid • Barbitúricos • Fenitoína
Producen acumulación intracelular de MTX	<ul style="list-style-type: none"> • Probenecid • Dipiridamol
Toxicidad hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Retinoides

Tabla 4

Lista de fármacos con los que el Metotrexato podría interactuar. Al haber interacción podría producirse un aumento de la toxicidad del Metotrexato en el organismo. Modificado de Shen *et al*.²

los elementos figurados; la mucositis es otro precursor de la pancitopenia y ambos signos requieren evaluación inminente con un hemograma completo.

Los pacientes con pancitopenia significativa (leucocitos < 3000/mm³, hemoglobina < 11 gr/dL y plaquetas < 50.000/mm³) deben ser enviados urgente al hematólogo o enviados a hospitalizar (según disponibilidad de especialistas) para inicio de Leucovorin (ácido folínico) intravenoso, con lo cual se salta la inhibición de la dihidrofolato reductasa por el MTX.

Toxicidad hepática:

La hepatotoxicidad puede presentarse como elevación de las transaminasas, esteatohepatitis o franca fibrosis hepática (cirrosis)⁴. La vigilancia hepática con pruebas hepáticas puede monitorizar las dos primeras complicaciones pero lamentablemente la fibrosis hepática es un proceso silencioso y solo pesquizable mediante biopsia hepática.

Estudios iniciales mostraron que la posibilidad de toxicidad hepática en usuarios de MTX era mayor en los pacientes con psoriasis que en aquellos con artritis reumatoide (AR); sin embargo parece ser un factor confundente debido a que los pacientes con psoriasis tienen mayor incidencia de síndrome metabólico y el riesgo no parece diferir por la patología subyacente¹⁻⁴. Los factores de riesgo conocidos para desarrollar hepatotoxicidad incluyen: consumo de alcohol significativo, pruebas hepáticas persistentemente alteradas, patología hepática congénita o adquirida, historia familiar de enfermedad hepática heredable, hepatitis crónica por virus B o C, obesidad, diabetes mellitus, falta de suplementación de folatos, hiperlipidemia y exposición a drogas o químicos hepatotóxicos³. De este modo, los pacientes que no cumplen con ninguno de los factores de riesgo descritos son catalogados como pacientes de bajo riesgo y tendrían un riesgo similar a los pacientes con AR.

En este grupo descrito de pacientes de bajo riesgo, se debe realizar una biopsia hepática cuando la dosis acumulada de MTX llegue a 3.5 – 4 grs. o suspender el fármaco y cambiarse a otro al llegar a ese límite³. En el resto de los pacientes, considerados como de “alto riesgo”, se debe considerar una biopsia hepática cuando se llegue a una dosis acumulada de 1 – 1.5 grs¹.

Recientemente, ha surgido la posibilidad de monitorizar a los pacientes que se encuentran usando MTX con la fracción amino-terminal del procolágeno III (N-PCIII), como un posible marcador de fibrosis hepática⁷. El estudio realizado por *Chalmers et al.* mostró que con el uso de este marcador se reduce 7 veces el número de biopsias hepáticas.⁷ Otro estudio mostró que podrían ser completamente abolidas si el N-PCIII permanece estable⁸.

La biopsia hepática no es un procedimiento inocuo, posee un riesgo de complicaciones de 0.15% entre las que se incluyen complicaciones graves como: hemorragia subcapsular, perforación de vesícula biliar, neumotórax y hemoperitoneo⁹.

Toxicidad pulmonar:

La toxicidad pulmonar por MTX en pacientes dermatológicos es extremadamente rara (3,9% – 5,5% pacientes-año expuestos a MTX). Se presenta como neumonitis intersticial aguda (NIA) y fibrosis pulmonar^{1,4}. La NIA tiene una mortalidad estimada de 20% por lo tanto es relevante evaluar cualquier síntoma respiratorio en pacientes usuarios de MTX para descartar esta patología¹.

La toxicidad pulmonar es idiosincrática y no existen mediciones actuales para predecirla; sin embargo, los pacientes con enfermedad pulmonar previa podrían tener un mayor riesgo debido a que el MTX se acumula en los fluidos extracelulares como el

líquido pleural. De esta manera, el tratamiento en pacientes con enfermedad pulmonar previa debe ser monitorizado por un especialista en enfermedades respiratorias-broncopulmonares. Nosotros solicitamos una radiografía de tórax con proyecciones antero-posteriores y laterales como parte del *screening* inicial de tuberculosis y para tener un basal en el caso de que se presente esta complicación.

Reproductivos:

El MTX es categoría X en el embarazo según la FDA y es una contraindicación absoluta para su uso. Se asocia a aborto en la mayoría de los casos y anomalías cardíacas y del tubo neural; su toxicidad es máxima entre la 6ª y la 8ª semana de gestación. Del mismo modo su uso está contraindicado en la lactancia^{10,11}. Teóricamente la mujer puede volver a retomar la fertilidad al siguiente ciclo de suspendido el fármaco, pero nosotros, al igual que otros consensos, esperamos 3 meses desde la suspensión.

El estudio del MTX en la fertilidad masculina está lejos de estar completamente establecido con datos que son confusos y contradictorios. La mayoría de los estudios muestra que no habría problemas con la morfología y la cantidad de espermios, sin embargo, algunos reportes de casos demuestran disminución de la movilidad y morfología espermática. Por esta razón, y debido a que el ciclo de reproducción de las espermatogonias es de 74 días¹, nosotros esperamos 3 meses en los hombres para retomar la fertilidad^{12,13}.

Infecciones:

Se han reportado infecciones oportunistas y reactivación de TBC en pacientes usuarios de MTX a dosis baja.² El MTX parece ser seguro en pacientes con virus de la inmunodeficiencia bien controlado^{14,15}.

Potencial oncogénico:

El MTX es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de carcinoma espinocelular en pacientes con psoriasis severa y este riesgo puede aumentar si fueron tratados con fototerapia¹⁶. Por otro lado, existe controversia respecto al riesgo de linfoma asociado. Pareciera ser que si existiese este riesgo, serían linfomas B asociados a virus de Epstein-Barr².

Algunos estudios han mostrado un aumento del riesgo oncológico en un 50% comparado con la población general con un aumento de 3 veces el riesgo de melanoma, 5 veces el riesgo de linfoma no-Hodgkin y 3 veces el riesgo de cáncer pulmonar¹⁷.

Síndrome “Recall” por MTX:

El fenómeno de recall consiste en una fotodermatosis desencadenada por ciertos fármacos, el más común es el MTX (además de antibióticos y quimioterapéuticos). Corresponde a una erupción eccematosa o vesículo-papular en áreas fotoexpuestas previamente expuestas a luz UV intensa (quemaduras solares, radiación ultra violeta [RUV]) o a radioterapia (RT). La erupción cutánea es claramente limitada al área irradiada. Este fenómeno puede ocurrir en días a años posteriores al insulto inicial.

La patogenia es desconocida pero pareciera ser mediada por células de memoria inmunológicas como macrófagos CD11+ y células CD8+ que son reclutados posterior al insulto inicial (RUV o RT) y se quedarían en el sitio dañado permanentemente, y que al reaccionar con MTX (complejo antígeno-receptor) se amplificarían y producirían una erupción cutánea similar al foto-insulto inicial^{18,19}.

No se sabe la razón por la que este fenómeno no ocurre con mayor frecuencia debido a la alta frecuencia de quemaduras solares en la población general¹⁸.

Conclusión

A pesar de ser un fármaco antiguo, el MTX continúa siendo una droga vigente para el tratamiento de variadas patologías inflamatorias dermatológicas, siendo esta misma gran experiencia en su uso una de sus principales ventajas.

Para utilizarlo, es importante conocer su mecanismo de acción y se deben tomar una serie de precauciones previas al inicio de la terapia y durante su uso, así se logran prevenir los efectos adversos que puede llegar a tener esta droga y se aumenta notablemente su perfil de seguridad.

Referencias bibliográficas

1. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, et al. Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Demosifiliogr.* 2010;101(7):600-613.
2. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol.* 2012;53(1):1-18.
3. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5):824-837.
4. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):216-228.
5. Navarrete-Dechent C, del Puerto-Troncoso MC, Hasson-Nisis A. Geriátria y dermatología: revisión de la literatura. *Piel (Barc).* 2013;28:154-60.
6. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol.* 2005;152(3):405-408.
7. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol.* 2005;152(3):444-450.
8. Maurice PD, Maddox AJ, Green CA, Tatnall F, Schofield JK, et al. 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(3):451-458.
9. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum.* 1994;37(3):316-328.
10. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):401.e1-14.
11. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):417.e1-10.
12. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther.* 2013;26(4):337-346.
13. French AE, Koren G. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician.* 2003;49:577-578.
14. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(2):372-375.
15. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, Gladman DD, Hsu S, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(2):291-299.
16. Holliday AC, Moody MN, Berlinger-Ramos A. Methotrexate: role of treatment in skin disease. *Skin Therapy Lett.* 2013;18(3):4-9.
17. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):794-749.
18. Lee HY, Philippidou M, Marcus R, Walsh S, Creamer D. Sequential Stevens-Johnson syndrome and photo-recall phenomenon. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1145-1146.
19. Shiohara T, Mizukawa Y. Recall phenomenon: some skin-resident cells remember previous insults. *Dermatology.* 2003;207(2):127-129.

**Neolucid**[®]
ÁCIDO HIALURÓNICO **ULTRA HR**

**Acción
hidratante
y humectante**



**Acción
Anti - Edad**

**Hidrata
y Repara**





Isdiben® + Acniben® Rx

Isotretinoína + Calmoactive®

Tratamiento y coadyuvancia en acné,
la respuesta integral de Isdin

Isdiben®, fabricado en Europa por el líder mundial en cápsulas blandas.

La administración de Isdiben® en 2 tomas/día disminuye los efectos adversos.

Acniben® Rx, alivia y restaura la piel agredida por tratamientos antiacné.

