

INMUNO- SUPRESORES

Rosa L. Chacón Díaz
Isaac Abadí A.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos inmunosupresores se han venido utilizando de larga data en reumatología, probablemente aún antes de conocerse con exactitud sus mecanismos de acción, y se han usado con la finalidad de restablecer la respuesta inmune que, en estos pacientes, se encuentra alterada.

Estos medicamentos pueden o no afectar específicamente los diversos pasos del proceso de la respuesta inmune; por ejemplo, la ciclofosfamida, el clorambucil y la azatioprina pueden interferir en la síntesis de ADN, otros como el metotrexate y el micofenolato mofetil, interfieren con la síntesis de nucleótidos; la ciclosporina y el tacrolimus afectan la activación de la célula T a través de la inhibición de la calcineurina o alteran las señales de transducción que siguen a la unión de la interleucina 2 con sus receptores, alterando el proceso de proliferación celular (rapamicina o sirolimus). Se han diseñado estrategias de mayor especificidad que pueden alterar la fase efectora por medio de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la acción de citoquinas o diversas proteínas del sistema del complemento.

Sin embargo, estas estrategias de inmunosupresión han resultado ser herramientas complejas por la estrecha línea divisoria entre los efectos beneficiosos y el riesgo potencial de presentar efectos colaterales que podrían poner en peligro al paciente.

Nos disponemos a describir algunos de los inmunosupresores más utilizados en reumatología y a revisar en forma breve algunos nuevos medicamentos que se han utilizado en el tratamiento del rechazo de órganos. En la tabla 30.1 se resumen los inmunosupresores más usados en reumatología.

CICLOFOSFAMIDA

Se trata de un agente alquilante, análogo de la mostaza nitrogenada. Es un fármaco inactivo, cuyo efecto está mediado por sus metabolitos activos como la mostaza fosforamida y la aldofosfamida. La reacción inicial es realizada en el hígado, a través del sistema citocromo P450 para formar los compuestos 4-hidroxíciclofosfamida y aldofosfamida (dos compuestos activos) que se difunden del hepatocito al plasma y se distribuyen en forma general. Estos compuestos no son polares y penetran a las células por difusión. La aldofosfamida se descompone para producir mostaza fosforamida y acroleína, que son compuestos polares con pobre capacidad de difusión celular y, en el caso de la acroleína, con gran capacidad de producir efectos tóxicos vesicales.

La figura 30.1 demuestra el metabolismo de la ciclofosfamida. Los compuestos marcados en rojo corresponden a metabolitos con poder citotóxico, entre ellos, la acroleína que puede causar cistitis hemorrágica, fibrosis y carcinoma vesical. Estos efectos tienen mayores probabilidades de presentarse cuando el medicamento se administra por vía oral y pueden evitarse con hidratación adecuada y la administración de mesna (mercapto-ácido etanesulfónico).

Absorción y distribución. Se obtienen concentraciones plasmáticas similares luego de la administración oral y endovenosa.¹ Las concentraciones plasmáticas pico aparecen a la hora de la administración oral; la unión a las proteínas es baja (20%), y se distribuye ampliamente en la mayoría de los fluidos corporales (alcanza el 50 a 80%).^{2,3}

Metabolismo y absorción. El tiempo de su vida media es de 2 a 8 horas. Su actividad alquilante no se detecta en la mayoría de los pacientes hasta 24 horas después de

TABLA 30.1. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES UTILIZADOS EN REUMATOLOGÍA

FÁRMACOS	DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	USOS
Ciclofosfamida	VO: 1-3 mg/kg por día VEV: 500-1.000 mg/m ² mensual por 6 meses, luego variable, cada cuatro meses por 18 meses	Nefritis lúpica (inducción y mantenimiento), diversos tipos de granulomatosis de Wegener (oral y endovenosa), vasculitis asociada a enfermedad autoinmune
Clorambucil	0,1-0,2 mg/kg por día por VO o EV	Enfermedad de Behçet, dermatomiositis refractaria a tratamiento convencional
Ciclosporina	5 mg/kg por día con o sin metotrexate	Artritis reumatoide como agente único o asociado a metotrexate e hidroxicloroquina; artritis psoriásica, pioderma gangrenoso, enfermedad de Behçet, vasculitis asociada a ANCA
Tacrolimus	VO: 2-3 mg/kg por día Existe presentación tópica	Artritis reumatoide resistente a metotrexate; experimentalmente en dermatomiositis y enfermedad pulmonar, enfermedad de Behçet. Recientemente la FDA envió una alerta de potencial carcinogénico (linfomas y cáncer de piel) en jóvenes
Azatioprina	VO: 1-2 mg/kg al día	En artritis reumatoide aunque no mejor que el metotrexate; nefritis lúpica como mantenimiento, no de inducción; no es mejor que la ciclofosfamida; para manifestaciones cutáneas y músculo-esqueléticas del lupus con la finalidad de disminuir las dosis de glucocorticoides; miositis con metotrexate o sin él; artropatía psoriásica
Micofenolato mofetil	1 g dos veces al día por 6 meses, luego, 0,5 mg dos veces	Nefritis lúpica proliferativa, estudios en glomerulonefritis membranosa, granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica; contradictoria en la escleroderma

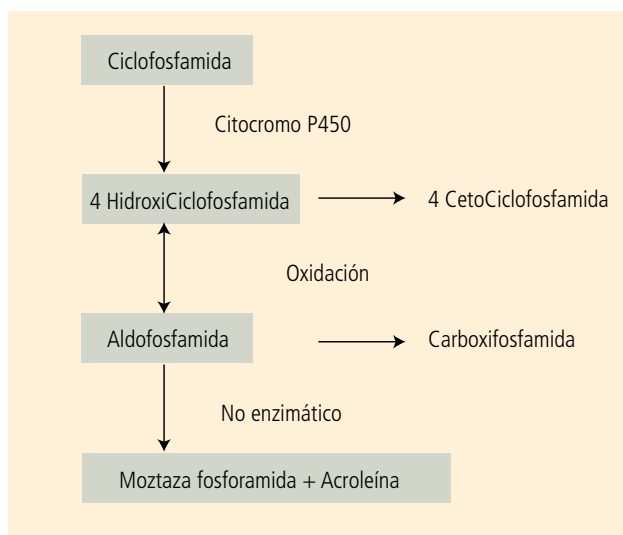


FIGURA 30.1. Metabolismo de la ciclofosfamida.

una dosis de 12 mg/kg.⁴ Se elimina, principalmente, en la orina como metabolito inactivo; hasta 10 a 20% se elimina como metabolitos como mostaza fosforamida y acroleína.²⁻⁵ No se requieren modificaciones de las dosis ante la presencia de alteración hepática^{2,4,5}, aunque el tiempo de vida media puede prolongarse hasta 12 horas.

En pacientes con compromiso renal puede detectarse aumento de los niveles de metabolitos activos o de la ciclofosfamida intacta en la orina, lo que sugiere la posibilidad de acumulación de metabolitos.^{2,3} En estos casos, la dosis debe disminuirse 25%, aproximadamente, si se obtienen niveles de creatinina entre 2 y 2,5 mg/dl o depuración

de creatinina entre 25 y 50 ml/min, y entre 30 y 50%, en caso de lesión renal grave.⁶

Interacciones medicamentosas. La administración simultánea con cimetidina puede incrementar la exposición a metabolitos alquilantes y aumentar la toxicidad medular en modelos murinos.⁷ El alopurinol incrementa la vida media de la ciclofosfamida⁸ y la frecuencia de leucopenia.⁹

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción primario se cumple mediante la alquilación del ADN por sus metabolitos activos; estos metabolitos cargados en forma positiva alquilan bases nucleofílicas del ADN, y producen graves alteraciones en la síntesis de ADN y, finalmente, apoptosis.^{2,10} El medicamento afecta las células de división rápida, altera el ciclo celular y, como consecuencia, modifica las respuestas humoral y celular.^{11, 12} Produce disminución de las células B y T, la proliferación celular, la producción de anticuerpos y la supresión de la hipersensibilidad retardada a nuevos antígenos. Tiene, además, un acentuado efecto en la función de los linfocitos B, tanto de las células en reposo como activas.^{10,12}

Efectos adversos:

- **Hematológicos.** La ciclofosfamida puede producir mielosupresión de carácter reversible y el grado de leucopenia y neutropenia dependiente de la dosis. Luego de la administración endovenosa, el tiempo nadir de los glóbulos blancos es de 8 a 14 días, con recuperación completa a los 21 días.¹³

- **Infección.** Es una complicación que se presenta en forma habitual. De 100 pacientes evaluados, se presentó infecciones serias en 45, de los cuales 33 correspondieron a infecciones bacterianas (5 con infecciones múltiples simultáneas).¹⁴ En este trabajo, las infecciones se presentaron generalmente asociadas al nadir de los leucocitos con cuentas celulares menores de 3000/mm³, aunque en el momento de infección el recuento podía ser normal. La mitad de los casos evaluados de infección ocurrió en pacientes que recibían en forma concurrente dosis de glucocorticoides menores de 40 mg/d de prednisona o su equivalente.¹⁴ En fechas recientes, el grupo europeo de nefritis lúpica, luego de seguir durante 41 meses, aproximadamente, a 89 pacientes a quienes se les administraron altas y bajas dosis de ciclofosfamida, estableció que en 15 de ellos (10 con dosis altas y 5 con dosis bajas) se presentaron 24 episodios de infecciones graves (17 con dosis altas y 7 con dosis bajas).¹⁵

- **Trastornos urológicos.** La cistitis hemorrágica y el cáncer de la vejiga son los hallazgos más comúnmente informados y están mediados por la presencia de metabolitos como la acroleína.¹⁶ Estos efectos están relacionados con la ruta de administración, la duración del tratamiento y la dosis acumulada. Para prevenirlos, se recomienda ingerir abundante cantidad de líquidos, aumentando la diuresis con la finalidad de que metabolitos como la acroleína permanezcan el menor tiempo en la vejiga¹⁷, y también administrar mesna. La hematuria no glomerular, desde el patrón microscópico al sangrado macroscópico, es la manifestación más frecuente de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida.^{18,19} El riesgo de padecer cáncer vesical es de mayor dificultad de predicción. En una cohorte de pacientes que recibió ciclofosfamida para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, seguidos durante 8-19 años, el riesgo de cáncer vesical se incrementó 31 veces (con intervalo de confianza del 95% entre 13 y 65) y 7 de 145 pacientes desarrollaron cáncer¹⁹; este hallazgo, siempre fue precedido de hematuria no glomerular.

- **Efecto gonadal.** Las dosis de ciclofosfamida usadas en reumatología producen toxicidad gonadal: el riesgo de amenorrea sostenida varía de 11 a 59%.²⁰ El riesgo de insuficiencia ovárica puede ser menor con la administración endovenosa que con el esquema oral y también aumenta con la edad del paciente, la dosis de ciclofosfamida y su tiempo de administración. En el trabajo de Illei, en el cual se administró ciclofosfamida y se evaluaron los pacientes durante 11 años, se demostró insuficiencia ovárica prematura en el 60% de los casos.²¹ Los estudios preliminares han demostrado una potencial protección utilizando mensualmente análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH-a), por vía intramuscular.²²

Usos en reumatología

Múltiples estudios han demostrado la eficacia de la ciclofosfamida en el tratamiento de la nefritis lúpica,^{15, 21-27} y diversos tipos de vasculitis. Con el advenimiento del uso de inmunosupresores se ha demostrado un mejor control sobre la mortalidad, la prevención de daño y la calidad de vida.^{1, 12} Felson²⁷ examinó ocho trabajos de 250 pacientes con nefritis lúpica que fueron asignados al azar para recibir prednisona sola, o con ciclofosfamida o azatioprina. Los pacientes que recibieron inmunosupresores con prednisona tuvieron menos deterioro de la función renal ($p=0,006$), y menor riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal ($p=0,023$) o morir de enfermedad renal ($p=0,024$), en comparación con los pacientes que recibieron prednisona sola. En 1997 Bansal y colaboradores²⁸ examinaron 19 trabajos de nefritis lúpica, con un total de 440 pacientes, que comparaban la evolución con prednisona sola, azatioprina sola, azatioprina con prednisona, ciclofosfamida oral con prednisona o ciclofosfamida endovenosa con prednisona, y sus resultados se establecieron como enfermedad renal en fase terminal y muerte. Cuando se comparó el tratamiento con prednisona sola vs inmunosupresores y prednisona, se demostró mayor eficacia para este último esquema, con diferencia de riesgo absoluto de 12,9% para enfermedad renal terminal y de 13,2% para la mortalidad. Al comparar los diferentes esquemas de inmunosupresores utilizados, las diferencias favorecieron la administración de ciclofosfamida por vía endovenosa para la enfermedad renal terminal con 16,9%. En este estudio, ningún inmunosupresor demostró ser mejor que otro para definir la mortalidad. El análisis de número necesario de tratar (NNT), indicó que se debe tratar a 7 pacientes con ciclofosfamida endovenosa para prevenir 1 caso de enfermedad renal terminal y 5, para prevenir la muerte.

De acuerdo con los trabajos mencionados anteriormente, se concluye que, para el tratamiento de la nefritis lúpica, el uso de inmunosupresores y de glucocorticoides mejora aspectos como la enfermedad renal terminal y la mortalidad; y el empleo de ciclofosfamida por vía endovenosa en forma de bolos mejora más la función renal y ocasiona menor efecto adversos que cuando se utiliza la forma oral del medicamento. Recientemente, Housiau¹⁵ estableció que, en la nefropatía lúpica proliferativa, el régimen de bajas dosis endovenosas de ciclofosfamida (dosis acumulada de 3 gr) seguida de azatioprina era comparable a la obtenida con dosis altas de ciclofosfamida.

CLORAMBUCIL

Es un agente alquilante que, al igual que la ciclofosfamida, está relacionado con la mostaza nitrogenada, y en el cual se reemplaza el grupo metil por el ácido fenilbutírico. Se ha empleado ampliamente en el tratamiento

de linfomas y otras neoplasias. En reumatología, se ha utilizado como alternativa de la ciclofosfamida o en el tratamiento de la enfermedad de Behcet.

Farmacología. Se absorbe más del 70% luego de su ingestión oral, con pico a las dos horas²⁹; se metaboliza por oxidación al ácido fenilacético mostaza ácida (metabolito citotóxico)^{29,30} y la vida media, tanto del clorambucil como de la mostaza ácido fenilacético, es de 30 a 180 minutos.^{29,30}

Eventos adversos. Aunque se han descritos casos irreversibles³¹ también puede ocasionar mielosupresión reversible y el grado de neutropenia y leucopenia es dependiente de la dosis. Al igual que con la ciclofosfamida, hay aumento del riesgo de infecciones y también se incrementa el riesgo de desarrollar leucemias y linfomas³², especialmente leucemia mieloide. Aunque no se presentan efectos urológicos, ocasionalmente pueden ocurrir trastornos gonadales.

Uso clínico. Se ha utilizado con buena respuesta a dosis de 0,1 mg/kg por día, que puede aumentarse o disminuirse según sea la respuesta, en pacientes con enfermedad de Behcet y con compromiso ocular importante³³ y en algunos casos de dermatomiositis refractaria al tratamiento.³⁴ También se han usado, con una pobre respuesta, en pacientes con nefritis lúpica que no toleran la ciclofosfamida.³⁵

AZATIOPRINA

La azatioprina (AZT) se convierte rápidamente en 6 mercaptopurina (6MP) in vivo por remoción de grupo imidazólico³⁶ y, por medio de dos enzimas claves como la tiopurina metiltransferasa (TPMT) y la xantina oxidasa, se convierte en metabolitos no tóxicos como la 6 metilmercaptapurina y el ácido 6 metiltioúrico; si estas enzimas tienen baja actividad o se usan medicamentos como el alopurinol que inhiben la xantina oxidasa, se favorece la formación de compuestos activos como los nucleótidos de tiopurina.³⁷ (Figura 30.2).

Mecanismo de acción. La acción de azatioprina y sus metabolitos en las enfermedades inmunes se conoce muy poco. Sin embargo, se plantea que disminuye la proliferación celular, mediante la disminución de la síntesis de novo de nucleótidos de purinas inhibiendo las enzimas amidotransferasas, y que además tiene una acción citotóxica a través de la incorporación de los nucleótidos de tiopurina en los ácidos nucleicos como ADN y ARN.³⁶ La azatioprina suprime la proliferación celular, inhibe la producción de anticuerpos, la producción de monolitos y la inmunidad celular y humoral.³⁸

Farmacología. Luego de su absorción, se convierte en 6 mercaptopurina en forma enzimática y no enzimática. La biodisponibilidad es variable, puede oscilar de 27 a 83%, con un promedio de 47%.³⁹ La 6 mercaptopurina se

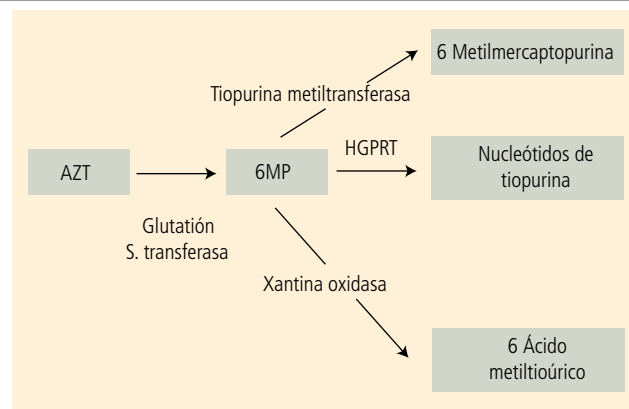


FIGURA 30.2. Metabolismo de la azatioprina.

distribuye ampliamente, con un volumen de distribución de 4-8 L/kg.³⁹

Tiene un metabolismo complejo; como se ha planteado anteriormente, los metabolitos activos dependen de la presencia y la actividad de las enzimas xantina oxidasa y tiopurina metiltransferasa. El fármaco (6 mercaptopurina) tiene una vida media de 1-2 horas³⁹, pero la vida media intracelular de sus metabolitos activos puede alcanzar 1-2 semanas con concentraciones plasmáticas de azatioprina que no cambian en 24 horas.⁴⁰ Aproximadamente, el 1% se excreta en la orina, pero a veces puede producir toxicidad en pacientes con lesiones renales, por lo cual se recomienda disminuir la dosis.⁴¹

Interacción medicamentosa. El uso de alopurinol puede ser mortal ya que aumenta la toxicidad por la inhibición de la xantina oxidasa⁴²; se recomienda disminuir la dosis de azatioprina o administrar micofenolato, y practicar exámenes hematológicos constantes en pacientes que deben recibir ambos medicamentos, ya que con la disminución hasta de 75% del medicamento se ha presentado mielosupresión.⁴² La sulfazalacina se ha usado ampliamente con azatioprina en el tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria; sin embargo, por su efecto inhibitorio de la enzima tiopurina metiltransferasa, puede aumentar su efecto citotóxico.^{43, 44}

Efectos adversos. La tolerancia gastrointestinal es moderada; aproximadamente, 15 a 30% de los pacientes abandonan el tratamiento a los seis meses por trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea.^{38,45} Desde el punto de vista hematológico, se produce mielosupresión reversible; el 4 a 5% de los pacientes que reciben dosis de 1-2 mg/kg por día presentan leucopenia y el 2%, trombocitopenia.⁴⁵ Estos efectos dependen de la actividad de las enzimas mencionadas anteriormente, ya que la preponderancia de la reacción hacia los productos activos aumenta su efecto citotóxico. Rara vez se observa hipersensibilidad, la cual aparece, aproximadamente, a las dos

semanas de iniciado el tratamiento y se caracteriza por fiebre, exantema, pancreatitis e insuficiencia renal.⁴⁶

Usos en reumatología: se ha usado en dosis de 0,5 a 1mg/kg por día con buena tolerabilidad, aunque la dosis puede incrementarse a 2-2,5 mg/kg por día luego de 1-2 semanas. El inicio del efecto terapéutico es lento, a veces de semanas. Se ha usado en el tratamiento de la artritis reumatoide, pero su efecto terapéutico no es mejor que el del metotrexate.^{47,48} No es tan efectiva como la ciclofosfamida para el tratamiento de la nefritis lúpica⁴⁹, pero sí hay estudios que respaldan que es mejor que los glucocorticoides solos.²⁸ Se usa como tratamiento de otras manifestaciones lúpicas como las cutáneas, las musculares, etc., con la finalidad de disminuir la dosis de glucocorticoides.⁵⁰ Es efectiva para el tratamiento de miositis refractaria al tratamiento y se ha usado en combinación con metotrexate y glucocorticoides.⁵⁰ También se ha utilizado en el tratamiento de la artritis psoriásica⁵¹, la artritis reactiva y la vasculitis.⁵²

CICLOSPORINA

Es un derivado de hongos, lipofílico, que altera la producción de la interleucina 2 y, en consecuencia, disminuye la proliferación celular.

Mecanismo de acción. La ciclosporina penetra en el citosol y se une a las inmunofilinas (moléculas ubicadas en el citosol); inhibe la calcineurina (una fosfatasa serina treonina) y evita el traslocación al núcleo de factores de activación nuclear requeridos para la transcripción de genes como los de interleucina 2 y, por lo tanto, se frena la activación de las células T.^{53, 54}

Farmacología. Es pobremente absorbida desde el intestino y las comidas ricas en grasas incrementan su absorción⁵⁵; tiene una biodisponibilidad del 30% aproximadamente. El tiempo de concentración y el tiempo de vida media son ampliamente variables: oscila de 1 a 8 horas para la primera y entre 3 y 20 horas para la segunda.⁵⁵ Por esta propiedad, el medicamento se puede determinar en la sangre.^{55,56}

Metabolismo y eliminación. Hay dos factores determinantes de la disponibilidad del fármaco. El primero es la glicoproteína P(P-GP), que es una bomba de transporte de drogas que usa a la ciclosporina como sustrato y la transporta fuera de la célula y, por consiguiente, limita su ingreso celular. En segundo lugar, el medicamento es ampliamente metabolizado por el sistema enzimático CYP3A, que se encuentra en el hígado y en el epitelio intestinal.⁵⁷ Si bien la eliminación no está alterada en la insuficiencia renal, por su efecto nefrotóxico está contraindicado en estos casos. La enfermedad hepática limita la excreción de metabolitos del fármaco.

Interacciones medicamentosas: Por su efecto sobre la glicoproteína P y el sistema enzimático CYP3A, posee

una gran gama de interacciones medicamentosas.⁵⁸ Todos los medicamentos que inhiben el sistema CYP3A disminuyen el metabolismo de la ciclosporina, lo cual incrementa sus concentraciones; los principales son: la eritromicina, los antimicóticos como el ketoconazol, el fluconazol, el itraconazol, los antagonistas de los canales de calcio (inhiben P-GP), el alopurinol y el danazol. Los medicamentos que estimulan el sistema CYP3A, como la fenitoína, el fenobarbital, y la nafcilina, pueden disminuir las concentraciones y el efecto del medicamento. Las concentraciones plasmáticas y la toxicidad de las estatinas se aumentan pero la fluvastatina es la menos alterada.⁵⁹ Hay estudios que demuestran que la administración simultánea de ciclosporina y de AINE, no tiene efecto nefrotóxico⁶⁰⁻⁶²; sin embargo, esto sigue siendo controversial.

Efectos adversos. Varían desde alteraciones gastrointestinales hasta hipertricosis, hiperplasia gingival, mastalgia, temblor, hiperpotasemia e hipermagnesemia⁶³; sin embargo, los efectos sobre la tensión arterial y los renales son quizá los más importantes.

- Hipertensión arterial. Aproximadamente, 20% de los pacientes reumáticos que reciben ciclosporina presentan esta complicación; es de carácter leve y, en ocasiones, se resuelve disminuyendo la dosis del medicamento o administrando tratamiento antihipertensivo.⁶³

- Renales. Las concentraciones plasmáticas de creatinina se elevan en forma reversible casi en el 100% de los pacientes que reciben el medicamento. Puede haber un incremento hasta del 20% en un lapso de 6-12 meses, que puede revertirse al disminuir la dosis.^{60, 61, 64} Otros investigadores han demostrado que la mitad de los pacientes que presentan alteración de los niveles de creatinina, no revierten al disminuir la dosis del medicamento.^{63, 65} Se han descrito casos de nefrotoxicidad irreversible inducida por este fármaco, generalmente, en pacientes transplantados aun con dosis bajas de ciclosporina. Se cree que esto se debe a la producción de sustancias vasoconstrictoras, como tromboxano y endotelinas, y disminución de la producción de prostaglandinas vasodilatadores y fenómenos sensibilidad.⁶⁶ Con dosis mayores de 5 mg/kg por día, puede observarse nefrotoxicidad crónica, generalmente, precedida por elevación del 50% de la creatinina con respecto al valor basal.^{67,68}

- Malignidad. No hay estudios sobre seguimientos a largo plazo en pacientes con enfermedades reumáticas que reciben ciclosporina.

Usos clínicos: Algunos estudios han demostrado su eficacia clínica en la artritis reumatoide, como agente único o asociado al metotrexate, la hidroxiquina o a ambos.^{60, 69} La combinación de ciclosporina con infliximab puede ser una alternativa terapéutica a largo plazo; se han realizado estudios preliminares que han demostrado su efectividad con escasos efectos colaterales.⁷⁰ También

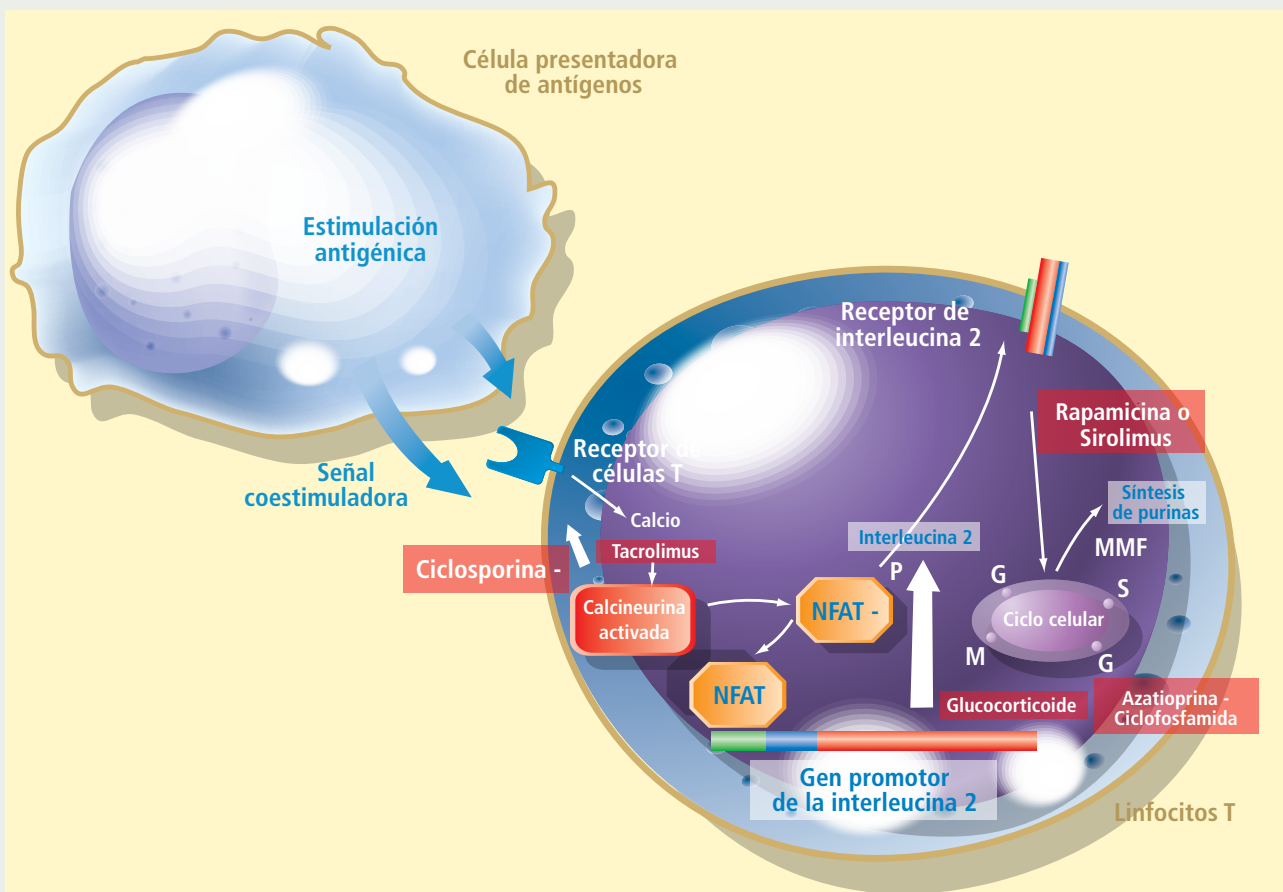


FIGURA 30.3. El esquema representa la activación de las células T y los puntos donde es posible intervenir con diferentes fármacos y ocasionar inmunosupresión. Una célula T requiere dos señales de activación y una tercera de proliferación y de diferenciación. La primera señal es producida por la unión del antígeno presentado por moléculas CMH II en la célula presentadora de antígenos al receptor T específico. La segunda señal es la unión de moléculas coestimuladoras como B7, CD80, CD86, CD28. Estas dos señales activan la célula T, se inicia la transcripción de genes de IL-2, expresión de receptores de IL-2, la unión de la IL-2 a sus receptores induce la tercera señal que provoca la proliferación celular. Una vez que ocurre la estimulación del receptor del linfocito T, se activa la calcineurina, proceso que es inhibido por la ciclosporina y el tacrolimus a través del bloqueo de la ciclofilina y la FKBP-12, respectivamente, y de esta forma se inhibe la producción de interleucina 2. Aunque los glucocorticoides no están contemplados en este capítulo, ejercen parte de su acción inmunosupresora a través de la inhibición de la transcripción del gen de la interleucina 2. La proliferación celular que resulta de la estimulación del receptor de la interleucina 2, puede ser bloqueada por el sirolimus. Una vez se produce el ciclo celular, éste puede ser afectado por la azatioprina, la ciclofosfamida y el micofenolato mofetil a través de la inhibición de la síntesis de purinas y otros mecanismos expuestos anteriormente.

se ha demostrado su efectividad en psoriasis.^{71,72} Existen estudios no controlados en lupus eritematoso sistémico que demuestra mejoría en la actividad clínica, la proteinuria, la trombocitopenia y la leucopenia.⁷³ Igualmente ha demostrado su efectividad en el pioderma gangrenoso, la enfermedad de Behcet y la vasculitis asociada con ANCA.⁷⁴ El tratamiento se inicia con 2,5 mg/kg por día en dosis divididas, y se ajusta según el peso ideal en casos de sobrepeso u obesidad. La respuesta clínica se observa a partir de la cuarta semana y la máxima no aparece hasta la semana 12. Se puede aumentar la dosis a razón de 0,5 mg/kg por día cada 4-8 semanas y se debe suspender el medicamento si no hay respuesta clínica a los 4 meses de tratamiento. La ciclosporina está contraindicada si hay antecedente o presencia de carcinoma, hipertensión no

controlada o alteración renal o hepática y parcialmente contraindicada en obesos y en pacientes con hipertensión arterial.

TACROLIMUS O FK506

Es un macrólido obtenido del actinomiceto *Streptomyces tsukubaensis*; bioquímicamente no está relacionado con la ciclosporina, excepto por tener un mecanismo de acción similar. Se ha usado como alternativa de la ciclosporina en transplantes de órganos sólidos y, experimentalmente, en reumatología. En el único estudio multicéntrico, aleatorio, controlado con placebo, se estudiaron 268 pacientes con artritis reumatoide resistentes o con intolerancia al metotrexate, se evaluó el tacrolimus como monoterapia a razón de 1; 3 y 5 mg por día y se

observó mejoría dosis respuesta en sólo 141 pacientes que culminaron el estudio; sin embargo, hubo un alto porcentaje de abandono del estudio por falta de eficacia o efectos colaterales.⁷⁵ También se ha utilizado, en forma experimental, en pacientes con dermatomiositis y enfermedad pulmonar⁷⁶, el lupus eritematoso sistémico con manifestaciones refractarias al tratamiento⁷⁷, y en la enfermedad de Behcet.^{78, 79} Recientemente, la FDA alertó sobre su potencial carcinogénico, especialmente, por aumento en el riesgo de presentar cáncer de piel, linfomas o ambos.

RAPAMICINA O SIROLIMUS

Es un macrólido aislado del *Streptomyces hygroscopicus* que ejerce su acción mediante la inhibición posterior a la transcripción de la proteína FK-RAPA.⁸⁰ Sólo hay reportes experimentales en estudios in vitro y en modelos animales de enfermedades reumáticas.

MICOFENOLATO MOFETIL

Es un compuesto aislado del cultivo de la penicilina, ampliamente usado en el tratamiento del rechazo agudo y crónico en los trasplantes; recientemente, se ha comprobado su utilidad en reumatología. Se trata de un profármaco, la morfolinoetil éster que, luego, es metabolizada al ácido micofenólico.

Este fármaco tiene un efecto inmunosupresor, mediante la inhibición de la inosina 5 monofosfato deshidrogenasa y la depleción de los depósitos de guanosina, principalmente de los linfocitos T y B, lo cual produce una inhibición de la proliferación, ya que induce una disminución de los sustratos de la ADN polimerasa; estos efectos no producen mielosupresión^{80,81} pero disminuyen la producción de anticuerpos. También tiene un efecto antiinflamatorio ya que inhibe la glucorilación y la expresión de las moléculas de adhesión, así como el

reclutamiento de linfocitos y monocitos en el sitio de la inflamación. Actúa, además, sobre el metabolismo del óxido nítrico, produciendo una menor capacidad de daño de los macrófagos activados.⁸²

Este medicamento es rápidamente absorbido y deesterificado en ácido micofenólico que se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Es glucuronizado a un metabolito pobremente inactivo, el ácido fenólico glucorónido que es eliminado en la orina. Su vida media es de 16 horas. La enfermedad renal o hepática no amerita ajustes de la dosis.⁸³

Los eventos adversos más frecuentemente son diarrea (35%), anemia (25%), leucopenia (24%), trombocitopenia (10%) y aumento del riesgo de infecciones por citomegalovirus y virus herpes.

Recientemente, se ha demostrado su efecto promisorio para el tratamiento de la nefritis lúpica⁸⁴⁻⁸⁶ con evidencia de mejoría de los índices renales y excreción de proteínas. Sin embargo, aún queda por establecer si se puede indicar este medicamento como fármaco de primera elección o como tratamiento de mantenimiento, o si se utiliza en pacientes que no toleran otros inmunosupresores. Se ha demostrado en el estudio de Chan⁸⁴ que los pacientes con nefropatía lúpica tratados con micofenolato mofetil o ciclofosfamida oral (2.5 mg/kg por día) presentan una respuesta clínica similar pero menor incidencia de efectos adversos principalmente infecciones y mielosupresión en los casos tratados con micofenolato.

Este medicamento también se ha utilizado en el tratamiento y mantenimiento de pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica. No ha sido efectivo en la enfermedad de Behcet, con dosis de 3000 mg por día.⁸⁷ Igualmente se ha usado en polimiositis⁸⁸, dermatomiositis⁸⁹⁻⁹⁰ y miositis por cuerpos de inclusión⁹¹ y hay experiencias contradictorias en el tratamiento de la escleroderma.⁹²

Referencias

1. Struck RF, Alberts DS, Horne K, Phillips JG, Peng YM, Roe DJ. Plasma Pharmacokinetics of cyclophosphamide and its cytotoxic metabolites alter intravenous versus oral administration in a randomized, crossover trial. *Cancer Res* 1987;47:2723-6.
2. Moore MJ. Clinical Pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:194-208.
3. Grochow LB, Colvin M. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:380-94.
4. Bagley CMJ, Bostick FW, DeVita VT Jr. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1973;33:226-33.
5. Fleming RA. An overview of cyclophosphamide and ifosfamide pharmacology. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 146S-154S.
6. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, Minor JR, Fauci AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide *Am J Med*;1990;89:403-10.
7. Anthony LB, Long QC, Struck RF, Hande KR. The effect of cimetidine on cyclophosphamide metabolism in rabbits. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;27:125-30.
8. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Alopurinol and cytotoxic drugs. Interactions in relation to bone marrow depression. *JAMA*;1974; 227:1036-40.
9. Yule SM, Boddy AV, Cole M, *et al.* Cyclophosphamide pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:13-9.
10. Hemendinger RA, Bloom SE. Selective mitomycin C and cyclophosphamide induction of apoptosis in differentiating B lymphocytes compared to T lymphocytes in vivo. *Immunopharmacology* 1996;35:71-82.
11. Makinodan T, Santos GW, Quinn RP. Immunosuppressive drugs. *Pharmacol Rev* 1970; 22:189-247.
12. Fauci AS, Wolf SM, Jonson JS. Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971; 285:1493-6.
13. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrler JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterizing and avoiding the problem. *Drugs* 1991;42:13-21.
14. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1475-82.
15. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, *et al.* Immunosuppressive Therapy in Lupus Nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 8:2121-31.
16. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis, identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol* 1979; 28:2045-9.
17. Hoffman GS. Treatment of Wegener's Granulomatosis: Time to change the Standard of care? *Arthritis Rheum* 1997; 40:2099-104.
18. Stillwell TJ, Benson RC Jr, DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:465-70.
19. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, *et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477-84.
20. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998; 41:831-7.
21. Illei GG, Austin HA, Crane M, *et al.* Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-57.
22. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 2000;9(6):401-5.
23. Steinberg AD, Kaltreider HB, Staples PJ, Goetzl EJ, Talal N, Decker JL. Cyclophosphamide in lupus nephritis: a controlled trial. *Ann Intern Med* 1971;75:165-71.
24. Steinberg AD, Decaer JL. A doubled blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974;17:923-37.
25. Steinberg AD, Steinberg SC. Long term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.
26. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, *et al.* Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
27. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. *N Engl Med J*;1984;311:1528-33.
28. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a metaanalysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9
29. Newell DR, Calvert AH, Harrap KR, McElwain TJ. Studies on the pharmacokinetics of chlorambucil and prednimustine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:253-8.
30. Hartvig P, Simonsson B, Oberg G, Wallin I, Ehrsson H. Inter and intraindividual differences in oral chlorambucil pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:551-4.
31. Cannon GW, Jackson CG, Samuelson CO Jr, Ward JR, Williams HJ, Clegg DO. Chlorambucil therapy in Rheumatoid Arthritis. Clinical experience in 28 patients and literature review. *Semin Arthritis Rheum*.1985;15:106-18.
32. Palmer RG, Denman AM. Malignancies induced by chlorambucil. *Cancer Treat Rev* 1984;11:121-9.
33. O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. *AM J Med* 1984;76:75-84.
34. Sinoway PA, Callen JO. Chlorambucil. An effective corticosteroid sparing agent for patients with recalcitrant dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 1993;36:319-24.
35. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998;91:359-66.
36. Van SK, Johnson CA, Porter WR. The pharmacology and metabolism of the thiopurine drugs 6-mercaptopurine and azathioprine. *Drug Metab Rev* 1985;16:157-74.

37. Stolk JN, Boerbooms AM, de Abreu RA, *et al.* Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*1998;41:1858-66.
38. Pedersen BK, Beyer JM, Rasmussen A, *et al.* Azathioprine as single drug in the treatment of rheumatoid arthritis induces complete suppression of natural killer cell activity. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1984;32:221.
39. Van OE, Zins BJ, Sandborn WJ, *et al.* Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration. *Gut* 1996;39:63-8.
40. Chan GI, Erdmann GR, Gruber SA, Matas AJ, Canafax DM. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotides in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 1990;30:358-63.
41. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Endresen L, Stokke O. Kinetics of mercaptopurine and thioguanine nucleotides in renal transplant recipients during azathioprine treatment. *Ther Drug Monit* 1994;16:13-20.
42. Cummins D, Sekar M, Hallil O, Banner N. Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction alter Herat and luna transplantation. *Transplantation* 1996;61:1661-62.
43. Lewis LD, Benin A, Szumlanski CL, *et al.* Olsalazine and 6-mercaptopurine-related bone marrow suppression: a possible drug-drug interaction. *Clin Pharmacol Ther.*1997; 62:464-75.
44. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: Possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol.*1995;39:456-9.
45. Singh G, Fries JF, Spitz, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis .A national post marketing perspective. *Arthritis Rheum.* 1989;32:837- 43.
46. Fields CL, Robinson JW, Roy TM, Ossorio MA, Byrd RP Jr. Hypersensitivity reaction to azathioprine. *South Med J.*1998;91:471-4.
47. Gaffney K, Scout DG. Azathioprine and Cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.*1998;37:824-36.
48. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Comparison of azathioprine, metotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty eight-week controlled clinical trial with radiological outcome assessment. *Arthritis Rheum.*1995;38:1799-806.
49. Balow JE, Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA. Management of lupus nephritis. *Kidney Int Suppl.*1996;53: S88-S90.
50. Radman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, Urowitz MB. Cytotoxic therapy in systemic lupus erythematosus. Experience from a single center. *Medicine* 1997;76:432-7.
51. Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis: A quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Metaanalysis Study. *Br J Rheumatol* 1997;36:95-9.
52. Taylor HG, Samanta A. Treatment of vasculitis. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:93-104.
53. Sehgal SN. Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus): Mechanism of action of immunosuppressive effects results from blockade of signal of transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem.*1998;31:335-40.
54. Ho S, Clipstone N, Timmermann L, *et al.* The mechanism of action of cyclosporine A and FFK506. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80:S40-S45.
55. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;30:472-95.
56. Choc MG. Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine formulations: Neoral and Sandimmune. *Int J Dermatol (Suppl)* 1997;36:1-6.
57. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, *et al.* Role of intestinal P-Glycoprotein (mdrl) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:248-60.
58. Campana C, Regáis MB, Buggia I, Molinaro M. Clinically significant drug interactions with cyclosporine. *Clin Pharmacokinetic* 1996;30:141-141-79.
59. Goldberg R, Roth D. Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation* 1996;62:1559-64.
60. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, *et al.* Combination therapy with cyclosporine and metotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Metotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
61. Stein CM, Pincus Y, Yocum D, *et al.* Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and metotrexate for forty eight weeks: An open label extension study. The Metotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum* 1997;40:1843-51.
62. Tugwell P, Ludwin D, Gent M, *et al.* Interaction between cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 1997;24:1122-5.
63. Landewe RB, Goei The HS, van Rijthoven AW, Rietveld JR, Breedveld FC, Dijkmans BA. Cyclosporine in common clinical practice: an estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1631-6.
64. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, *et al.* Low dose cyclosporine versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet.*1990;335:1051-5.
65. Yocum DE, Stein CM, Pincus T. Long term safety of cyclosporin/Sandimmune alone and in combination with metotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis: Analysis of open label extension studies. *Arthritis Rheum*1998;41:1654.
66. Stein CM, He H, Pincus T. Cyclosporine impairs vasodilatation without increased sympathetic activity in humans. *Hypertension* 1995;26:705-10.
67. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of cyclosporine in autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1992;326:1654-60.
68. Rodriguez F, Kraysenbuhl JC, Harrison WB, *et al.* Renal biopsy findings and follow-up of renal function in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine A. An update from the International Kidney Biopsy Registry. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1491-8.
69. Landewe RB, Dijkmans BA, van der Woude FJ, Breedveld FC, Mihatsch MJ, Bruijn JA. Long term low dose cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis: Renal function loss without structural nephropathy. *J Rheumatol* 1996;23:61-4.
70. Temekonidis TI, Georgiadis AN,

- Alamanos Y, Bougias DV, Voulgari PV, Drosos AA. Infliximab treatment in combination with cyclosporine A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:822-25.
71. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, *et al.* Therapy with cyclosporine in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:36-46.
72. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, *et al.* Cyclosporine consensus conference: With emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-75
73. Caccavo D, Lagana B, Mitterhofer AP, *et al.* Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporine A. *Arthritis Rheum* 1997;40:27-35.
74. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Cyclosporine for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2074-6.
75. Furst DE, Saag K, Fleischmann MR, *et al.* Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with metotrexate: a six-month, double blind randomized, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2020-28.
76. Oddis CV. Current approach to the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;12:492-97.
77. Duddrige M, Powell RJ. Treatment of severe and difficult cases of systemic lupus erythematosus with tacrolimus. A report of three cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:690-92.
78. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999;106:723-28.
79. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporine A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998;6:101-9.
80. Brazelton TR, Morris RE. Molecular mechanisms of actions of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide. *Curr Opin Immunol* 1996;8:710-20.
81. Ranson JT. Mechanism of action of mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 1995;17:681-4.
82. Smith KG, Isbel NM, Catton MG, Leydon JA, Becker GJ, Walker RG. Suppression of the humoral immune response by mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:160-4.
83. Bullingham R, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinetics* 1998;34:429-55.
84. Chan TM, Li FK, Tang CS, *et al.* Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156-62.
85. Chan TM, Tse KC, Tang CS, *et al.* Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis with prednisolone and mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1010.
86. Mok CC, Lai KN. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:447-57-57.
87. Adler YD, Mansmann U, Zoubulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behcet's disease. *Dermatology* 2001;203:322-24.
88. Schneider C, Gold R, Gold R, Schafers M, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve* 2002; 25:286-88.
89. Gelber AC, Nousar HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000;27:1542-45.
90. Tausche AK, Meurer M. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatology* 2001;202:341-43.
91. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (Cell Cept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2001;185:119-22.
92. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001;40:84-8.
1. **Mayer DF, Kushwaha SS. Transplant immunosuppressants agents and their role in autoimmune rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15:219-25.
2. ***Diammond B, Bluestone J, Wofsy D. The Immune Tolerance Network and Rheumatic Disease. *Immune Tolerance comes to the Clinic. Arthritis Rheum.* 2001;44:1730-35.
3. **Goodnow C. Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune diseases. *Immunology. Lancet* 2001; 30:2115-21.
4. *Allison AC. Mechanisms of action of Mycphenolatie mofetil. *Lupus* 2005; 14 (Suppl): 2-8.
5. *Struck RF, Alberts DS, Horne K, Phillips JG, Peng YM, Roe DJ. Plasma Pharmacokinetics of cyclophosphamide and its cytotoxic metabolites alter intravenous versus oral administration in a randomized, crossover trial. *Cancer Res* 1987;47:2723-6.

Lecturas recomendadas

Las lecturas recomendadas son agrupadas de acuerdo a la evaluación de los autores en:

* Artículos considerados por los autores como de especial interés.

** Artículos considerados por los autores como excelentes revisiones del tema.