

Fármacos inmunomoduladores

J.M. Senabre⁽¹⁾, J. Rosas⁽¹⁾, C. Santos-Ramírez⁽²⁾, G. Santos-Soler⁽¹⁾, E. Salas⁽¹⁾, X. Barber⁽³⁾, M. Sánchez-Barrioluengo⁽⁴⁾.

⁽¹⁾Hospital Marina Baja, Villajoyosa (Alicante). Sección de Reumatología.

⁽²⁾Hospital Marina Alta, Denia (Alicante). Sección de Reumatología.

⁽³⁾COI de la Universidad Miguel Hernández (Elche).

⁽⁴⁾INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València.

METOTREXATO

El metotrexato (MTX) fue sintetizado en 1948 para su utilización como antineoplásico y se usó por primera vez en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en los años cincuenta, pero pasó inadvertido. A partir de la década de los ochenta, con los resultados obtenidos en estudios observacionales aleatorizados, se convirtió en el fármaco más importante para el tratamiento de la AR. Además MTX es un fármaco esencial para el control de otras artritis inflamatorias, como la artritis psoriásica o la artritis idiopática juvenil.

Mecanismo de acción y farmacocinética

El MTX es un análogo del ácido fólico, que actúa como inhibidor de la síntesis de purinas al bloquear la enzima dihidrofolato reductasa. Por tanto, MTX también inhibirá otras reacciones celulares que dependen de la presencia de ácido folínico: síntesis de pirimidinas, síntesis de poliaminas y transmetilación de fosfolípidos^(1,2). A dosis elevadas, como las utilizadas como tratamiento antineoplásico, el MTX inhibe la síntesis de DNA y RNA, y tiene acción citotóxica, precisando de la administración de dosis de rescate de ácido folínico para evitar toxicidad hematológica grave.

El efecto antiinflamatorio utilizado en el tratamiento de la AR parece que depende de la inhibición de otra enzima, la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa, lo que aumenta la concentración de adenosina⁽³⁾, un potente inhibidor de la función de los neutrófilos y la producción de citocinas proinflamatorias: TNF-alfa, IL-6, IL-8. En cambio, aumenta los niveles de la citocina antiinflamatoria IL-10 y no ha quedado definida totalmente su acción sobre IL-1. Sobre la inmunidad humoral el MTX produce disminución de las inmunoglobulinas.

En el tratamiento de la AR y otras enfermedades inflamatorias, el MTX se utiliza por vía oral, subcutánea o intramuscular. En el tracto digestivo se absorbe mediante transporte activo que puede saturarse⁽⁴⁾. Experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado que limita su biodisponibi-

Tabla 1: **Principales indicaciones clínicas de metotrexato**

Indicaciones en ficha técnica:

- Artritis Reumatoide
- Artritis idiopática juvenil
- Psoriasis y artritis psoriásica

Usos fuera de indicación:

- Enfermedad de Crohn
- Polimiositis
- Síndrome de Felty
- Enfermedad de Still del adulto
- Sarcoidosis
- Artritis reactivas
- Lupus eritematoso sistémico con afectación articular
- Vasculitis sistémicas (como agente ahorrador de corticoesteroides)
- Reticulohistiocitosis multicéntrica

lidad a un 70%. Los alimentos, la presencia de inflamación intestinal, los antibióticos que no se absorben o el uso de colestiramina, pueden disminuir su absorción. Por vía subcutánea, comparada con la vía intramuscular, la biodisponibilidad llega al 87%^(5,6). El volumen de distribución es similar al volumen total de agua. En las células se acumula en forma de poliglutamil-MTX, responsable de la persistencia de su actividad biológica. Aunque su unión a proteínas es baja (50%) el uso con fármacos que se unen a proteínas (por ejemplo aspirina o AINEs) puede aumentar el nivel de MTX y por tanto la posible toxicidad. Se excreta principalmente por riñón mediante filtración y secreción tubular, por tanto se debe evitar el uso conjunto de fármacos como AINEs o ciclosporina A en pacientes con insuficiencia renal.

Indicaciones clínicas (Tabla 1)

MTX es el fármaco modificador de la enfermedad (FAME) más utilizado en la AR, y el que presenta mayor persistencia, más del 50% a los 5 años⁽⁷⁾. En la última revisión sistemática de EULAR para el

manejo de la AR, MTX se posiciona como el FAME más eficaz en la reducción de signos y síntomas, incapacidad y daño estructural radiológico, sólo igualado por leflunomida⁽⁸⁾.

La combinación de MTX con hidroxicloroquina⁽⁹⁾, sulfasalacina⁽¹⁰⁾, ciclosporina A^(11,12) o leflunomida está indicada en los pacientes que no responden a monoterapia, aunque hay que vigilar la aparición de toxicidad. Aumenta la eficacia de los fármacos biológicos⁽¹³⁻¹⁵⁾ y sólo tocilizumab ha demostrado mayor eficacia que MTX en monoterapia⁽¹⁶⁾.

Posología

En general, el tratamiento se inicia con dosis semanal, por vía oral, entre 7,5 a 10 mg. Según la respuesta clínica se aumentará de forma progresiva hasta 20 mg a 25 mg. En niños la dosis recomendada es de 5 a 20 mg/m²/semana. Se recomienda administrar entre 5-10 mg/semana de ácido fólico o folínico⁽¹⁷⁾ al menos 24 horas después de la toma de MTX, puesto que disminuye la frecuencia de efectos secundarios relacionados con deficiencia de folato: náuseas, estomatitis y depresión medular, sin disminuir su eficacia. Para dosis de más de 15 mg/semana y cuando no hay respuesta clínica se recomienda utilizar la vía subcutánea.

Efectos secundarios

El MTX provoca algún efecto secundario en el 60% al 90% de los pacientes. La mayoría no suelen ser graves y aparecen en los primeros meses de tratamiento.

- Gastrointestinales. Son frecuentes náuseas, vómitos y diarrea (60%), aparecen en las primeras 24 a 48 horas después de la toma y dependen habitualmente de la dosis. Suelen mejorar al fraccionar la dosis en 2 o 3 tomas separadas 12 horas. Si no responden se pueden añadir antieméticos o cambiar a vía parenteral.
- Mucocutáneos. Úlceras orales dolorosas en un 15% de los pacientes. Es dosis dependiente y suele disminuir con el uso de folatos. Para su prevención se recomiendan enjuagues con allopurinol y para su tratamiento triamcinolona y lidocaína tópica. Pueden aparecer nódulos subcutáneos indistinguibles de los nódulos reumatoides, incluso en períodos de inactividad de la AR y tanto en pacientes con factor reumatoide positivo como negativo. Se relaciona con la descarga de adenosina y su capacidad para inducir la formación de células gigantes multinucleadas. También se ha descrito alopecia y en ocasiones vasculitis cutánea.

- Hematológica. En menos del 5% de los pacientes aparece leucopenia, trombopenia, pancitopenia o anemia megaloblástica. En estos casos se debe valorar la presencia de insuficiencia renal, deficiencia de folatos, error en la administración del MTX (por ejemplo, dosis diaria), presencia de infección (especialmente parvovirus) o el tratamiento concomitante con trimetopín sulfametoxazol. El aumento del volumen corpuscular medio se ha asociado como predictor de toxicidad medular. En casos de pancitopenia grave por MTX, se debe administrar ácido folínico y factor estimulador de colonias.
- Hepática. En pacientes con psoriasis puede producir fibrosis e incluso cirrosis, sin embargo en pacientes con AR es poco frecuente, incluso con el uso prolongado. Si bien el mecanismo se desconoce, el uso de folatos disminuye la incidencia de alteración de las transaminasas. Se debe evitar el consumo de alcohol, y se desaconseja su uso en pacientes obesos, con diabetes mellitus, hipoalbuminemia e infección por el virus B o C. La elevación de enzimas hepáticos de hasta 4 veces la normalidad, se observa con frecuencia y suele responder a la disminución o retirada temporal del MTX. La realización de biopsias hepáticas de control no está justificada.
- Pulmonar. Su incidencia general es menor del 10%. A diferencia de la afectación propia pulmonar de la AR, la toxicidad pulmonar por MTX puede presentarse en épocas sin actividad de la enfermedad. Como factores de riesgo más importantes: edad mayor de 60 años, patología previa pleuro-pulmonar por AR, uso previo de otros FAMEs, hipoalbuminemia y diabetes mellitus⁽¹⁸⁾. La neumonitis aguda por hipersensibilidad es la forma más frecuente (2% a 5%). Clínicamente se caracteriza por aparición de tos no productiva, malestar general, febrícula, disnea, dolor torácico y crepitantes basales. Se han descrito otras manifestaciones pulmonares: fibrosis intersticial, edema pulmonar no cardiogénico, bronquiolitis obliterante, hiperreactividad bronquial. Se debe realizar radiología de tórax a todos los pacientes y tomografía pulmonar de alta resolución si se sospecha neumonitis intersticial. Ante duda diagnóstica se realizará lavado o biopsia pulmonar. Se debe descartar la presencia de infecciones, especialmente por microorganismos oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*. El tratamiento se basa en medidas generales de soporte, retirada del MTX y uso de corticoides.

- Síndrome pseudogripal. Se acompaña de cansancio, mialgias, artralgias. Aparece poco después de la administración de MTX aproximadamente en el 10% de los pacientes. Suele mejorar con folatos, al disminuir la dosis de MTX, e incluso al dividirla en varias tomas o con la administración nocturna.
- Neurotoxicidad. Incluye cefalea, mareo y síntomas de depresión. Parece estar en relación con aumento del nivel de adenosina en el líquido cefalorraquídeo.
- Infecciones. Hay un leve aumento del riesgo de infecciones oportunistas. No se debe utilizar en caso de infecciones graves agudas o crónicas.
- Riesgo de neoplasia. No hay datos que confirmen a MTX como carcinogénico. Se han descrito casos de linfoma no Hodgkin extranodal en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con MTX, que desaparece al retirar el fármaco^(19,20). Se ha detectado la presencia del virus Epstein Barr en las células tumorales, aunque se desconoce su papel en la aparición del tumor.

Interacciones

- Toxicidad aumentada con el uso de AINEs, salicilatos, fenilbutazona, fenitoína y sulfonamidas. Pancitopenia con Trimetropín-Sulfametoxazol. Cisplatino aumenta su nefrotoxicidad.
- Penicilinas y probenecid disminuyen su aclaramiento. Tetraciclinas, cloranfenicol y antibióticos de amplio espectro reducen su absorción intestinal.
- Incrementa los niveles plasmáticos de mercaptopurina. Disminuye el aclaramiento de teofilina. Aumento de la hepatotoxicidad de retinoides.

Situaciones especiales

- Se desaconseja su uso en insuficiencia renal o hepática grave, hepatopatía alcohólica, discrasias sanguíneas, inmunodeficiencias y úlceras orales o gastrointestinales. Reducir dosis al 50% con aclaramiento de creatinina (Clcr) 10-50 ml/min.
- Fertilidad. Se ha descrito en el varón oligospermia e incluso impotencia reversible. No afecta a la función ovárica.
- Embarazo. MTX es teratogénico y pertenece a la clase D de la FDA. Si se busca un embarazo, se aconseja, en el varón retirar el fármaco durante 90 días y en la mujer al menos un ciclo hormonal.
- Lactancia. No se aconseja por detectarse en la leche materna.

- Vacunaciones. No se deben utilizar vacunas de organismos vivos o atenuados.

Monitorización

Hemograma y bioquímica general que incluya creatinina, transaminasas y albuminemia a los 15 días y a las 6 semanas de iniciar el tratamiento. Posteriormente se recomiendan cada 8-12 semanas. Basalmente también es recomendable la realización de serologías víricas hepáticas (VHB y VHC).

LEFLUNOMIDA

La leflunomida (LFN) es un fármaco inmunomodulador, no citotóxico, derivado isoxazólico, utilizado especialmente en el tratamiento de la artritis reumatoide⁽²¹⁾. Hay datos de su eficacia en otras enfermedades autoinmunes y en el manejo de trasplantes.

Mecanismo de acción y farmacocinética^(22,23)

Es un profármaco que se transforma en el metabolito activo denominado A77-1726. Su acción principal se basa en la inhibición selectiva y reversible de la dihidro-orotato deshidrogenasa, clave para la síntesis de pirimidinas. No tiene acción citotóxica sino que provoca la disminución de la proliferación clonal de los linfocitos B y T activados. Por otra parte, la LFN interfiere en la síntesis de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-1), inhibe la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1), inhibe la síntesis de metaloproteasas y disminuye la capacidad quimiotáctica de los leucocitos.

Se absorbe con rapidez y presenta una alta unión a proteínas (>99%), con una vida media de unos 15 días. Tarda alrededor de 2 meses en alcanzar un nivel plasmático estable, sin una dosis de carga. Presenta circulación enterohepática, por lo que la colestiramina disminuye su absorción. La eliminación del metabolito activo es lenta, se excreta por igual por heces y riñón.

Indicaciones y eficacia clínica (Tabla 2)

En el tratamiento de AR, la LFN ha demostrado eficacia clínica, similar a MTX, alcanzando ACR 20, 50 y 70, del 50%-60%, 30%-40% y del 10%-20% respectivamente⁽²⁴⁻²⁶⁾. En los estudios realizados frente a MTX y sulfasalazina, LFN alcanzó niveles similares de eficacia, pero mejores resultados en los cuestionarios de calidad de vida y capacidad funcional⁽²⁷⁾. Sin embargo, no hubo diferencias respecto a la progresión radiológica entre los tres fármacos. En aná-

Tabla 2: **Principales indicaciones de leflunomida**

Indicaciones en ficha técnica:

- Artritis reumatoide
- Artritis psoriásica

Usos fuera de indicación:

- Artritis idiopática juvenil
- Artritis lúpica crónica grave resistente a antipalúdicos y metotrexato
- Poliartritis crónica seronegativa resistente a antipalúdicos y metotrexato
- Síndrome de Felty
- Enfermedad de Takayasu refractaria
- Infección por citomegalovirus, particularmente en pacientes receptores de trasplantes

lisis con resonancia magnética la disminución de la sinovitis fue mayor con LFN que con MTX⁽²⁸⁾. Una característica relevante de la LFN es su rapidez de acción: consigue mayor porcentaje de respuestas ACR 20 a las 4 semanas, que MTX o sulfasalazina.

El mecanismo de acción de LFN y MTX es diferente y puede ser complementario para el tratamiento de la AR, aunque puede aumentar la toxicidad⁽²⁹⁻³³⁾.

Efectos secundarios^(34,35)

En general la LFN es un fármaco bien tolerado. La tasa de abandonos llega al 15%. Al no ser un fármaco citotóxico no suele provocar leucopenia, trombopenia o mucositis.

- Gastrointestinales. Puede aparecer diarrea (17%) que suele ceder en unos días. También se han descrito náuseas, vómitos y dispepsia.
- Infecciones. El uso de LFN aumenta la incidencia de infecciones respiratorias (15%) y puede aumentar la susceptibilidad a infecciones oportunistas.
- Reacciones cutáneas. Las más frecuentes son alopecia reversible (10%), erupción cutánea (10%) y prurito. También se han descrito casos de estomatitis ulcerativa y, muy raramente, síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica.
- Hepatotoxicidad. Elevación de enzimas hepáticas en el 5% de los pacientes. En general remiten sin disminuir la dosis de LFN. Evitar fármacos hepatotóxicos y el consumo de alcohol. Las pautas de monitorización de bioquímica hepática se recogen en la Tabla 3.
- Neumonitis. La aparición de tos o disnea obliga a interrumpir el tratamiento y descartar la neumopatía por LFN. Se recomienda disponer de una radiografía de tórax previa al inicio del tratamiento.

Tabla 3: **Actuación ante alteraciones de la bioquímica hepática en los pacientes tratados con leflunomida, según la Agencia Española del Medicamento**

ALT 2 a 3 veces por encima del límite alto de la normalidad:

- Reducir la dosis diaria de leflunomida a 10 mg
- Control bioquímico semanal

ALT >3 veces del límite alto de la normalidad o elevación persistente de ALT de 2 veces por encima del límite alto de la normalidad:

- Interrumpir el tratamiento con leflunomida
- Realizar el procedimiento de lavado: administrar 8 g de colestiramina 3 veces diarias o 50 g de carbón activado en polvo 4 veces diarias. El lavado completo dura 11 días, pero puede modificarse según las variables bioquímicas.

- Otros. Hipertensión arterial (10%), cefalea (7%), lumbalgia (5%), pérdida de peso, acúfenos, debilidad, tenosinovitis y parestesias.

Interacciones

- La administración conjunta con MTX puede aumentar la hepatotoxicidad.
- Se conoce la acción uricosúrica de LFN por lo que puede aumentar este efecto si se administra con otros fármacos uricosúricos.
- La administración de colestiramina o carbón activado aumenta su eliminación.
- La administración concomitante de rifampicina puede aumentar los niveles plasmáticos del metabolito activo hasta un 40%.
- Se aconseja precaución cuando se administra con fármacos metabolizados por CYP2C9 como la fenitoína, tolbutamida, warfarina y fenpropumón.

Situaciones especiales

- Está contraindicada en insuficiencia hepática o renal grave, depresión de la médula ósea, inmunodeficiencias, infección por VHB o VHC y otras infecciones graves activas.
- Embarazo. Riesgo de teratógenicidad. Clasificación: X, según FDA. Si la paciente se queda embarazada debe suspender el fármaco y utilizar colestiramina para disminuir la toxicidad, a dosis de 8 g cada 8 horas, durante 11 días, con posibilidad de repetir de a las 2 semanas si el nivel plasmático del metabolito activo es superior a 0,02

ug/ml (nivel mínimo con acción teratogénica, según estudios en animales).

- Lactancia. Contraindicada.
- Vacunas. No deben administrarse vacunas con virus vivos atenuados

Monitorización

Se recomienda hemograma, creatinina, transaminasas y albuminemia basal y tras 2 semanas de tratamiento. Continuar con controles mensuales hasta los 6 meses de tratamiento, y posteriormente cada 8 semanas.

ANTIPALÚDICOS

Originalmente se obtuvieron de la corteza del árbol peruano cinchona. La utilidad de la quinina como antirreumático de acción lenta se describió por primera vez en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico en 1894⁽³⁶⁾. La cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ) se desarrollaron para minimizar su toxicidad. Se diferencian por la sustitución de un grupo hidroxetilo por uno etilo en el nitrógeno amino terciario de la cadena lateral de la CQ.

Mecanismo de acción y farmacocinética⁽³⁷⁾

La CQ e HCQ se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal y se distribuyen ampliamente en los tejidos, incluyendo leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Hay altas concentraciones en los lisosomas intracelulares y en el tejido ocular pigmentado. Alcanzan el pico máximo en sangre a las 8 horas y el nivel de estabilidad tras 3-4 meses de tratamiento. Se excreta en la orina en su mayor parte y puede reducir el aclaramiento de creatinina en un 10%. El resto se metaboliza en el hígado, con una eliminación enteropática inferior al 10%. Aunque su mecanismo de acción es controvertido, parece probable que actúen inhibiendo el procesamiento antigénico. Afectan a múltiples aspectos de la cascada inmunológica disminuyendo la producción de citosinas (IL-1, IL-6, TNF α , IFN γ , IL-2) e inhibiendo la actividad de algunas enzimas (hidroxilasas ácidas, fosfolipasa A2). Además estabilizan las membranas lisosómicas y aumentan la apoptosis de linfocitos. Por otra parte protegen del daño de la luz ultravioleta a través de la activación del gen c-jun y reducen la proliferación de ciertos virus.

Indicaciones (Tabla 4)

Efectos secundarios

- Oculares: la aparición de visión borrosa por acomodación del cuerpo ciliar, está en relación

Tabla 4: **Principales indicaciones de hidroxiclороquina⁽⁸⁷⁾**

Indicaciones en ficha técnica:

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso sistémico y discoide crónico.
- Artritis idiopática juvenil
- Espondiloartritis
- Esclerodermia
- Sarcoïdosis

Usos fuera de indicación:

- Síndrome antifosfolípido
- Síndrome de Sjögren
- Enfermedad mixta del tejido conectivo
- Artritis asociada a virus (VHC y VIH)
- Dermatomiositis infantil
- Artrosis erosiva
- Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico

con la dosis administrada y cede con la interrupción del fármaco. Depósitos corneales, suelen aparecer a las 3 semanas de iniciar el fármaco y también son reversibles. Maculopatía pigmentaria retiniana irreversible y defectos del campo visual por escotomas centrales o pericentrales. La fase más precoz se caracteriza por ausencia de síntomas visuales y prueba de Amsler alterada. Los efectos adversos visuales son menores con la HCQ.

- Mucocutáneos: Pigmentación de la piel y mucosas, prurito, alopecia, erupción cutánea.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, anorexia, diarrea, epigastralgia y calambres abdominales.
- Neuromusculares: debilidad muscular proximal con CK normales, neuromiopatías.
- Sistema nervioso central: cefaleas, mareos, insomnio, nerviosismo.
- Otros: trastornos de la conducción cardíaca, agranulocitosis, citopenias, pérdida de peso, laxitud, fototoxicidad, exacerbación de la porfiria y psoriasis.

Interacciones

- Absorción reducida por antiácidos y caolín.
- Disminuyen el requerimiento de hipoglucemiantes orales y aumentan la concentración plasmática de ciclosporina y digoxina.
- Disminuyen la biodisponibilidad de metotrexato y ampicilina, antagoniza el efecto de neostigmina y piridostigmina, reduce el nivel plasmático de praziquantel.

- Aumenta el riesgo de convulsiones con mefloquina y bupropión. Reacción distónica con metronidazol. Reacciones cutáneas con pirimetamina / sulfadoxina. Dermatitis exfoliativa con fenilbutazona. Aumento de la toxicidad hepática de IMAO.

Situaciones especiales

- Evitar en caso de retinopatía o deterioro del campo visual, trastornos del sistema hematopoyético o miastenia gravis. El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede provocar anemia hemolítica o fabismo.
- Embarazo y lactancia: No existe evidencia de efectos adversos para el feto y, aunque pasa a la leche materna, no se considera necesario interrumpir el tratamiento durante la lactancia.
- Uso pediátrico: Utilizar con precaución debido al aumento de sensibilidad a aminoquinolonas. El uso prolongado está contraindicado.

Monitorización

Periódicamente recuentos celulares y bioquímica renal y hepática. Se recomienda realizar revisiones oftalmológicas (agudeza visual, fondo de ojo, prueba de colores, campo visual) anuales en el caso de la HCQ y semestrales con la CQ. Es necesaria una exploración basal previa al inicio del tratamiento en pacientes ancianos.

SULFASALAZINA

La sulfasalazina (SSZ) es un aminosalicilato derivado de la mesalazina. Pertenece al grupo de las sulfamidas.

Mecanismo de acción y farmacocinética

El mecanismo de acción exacto es desconocido. Reduce los linfocitos activados circulantes, inhibe la activación de las células B, produce un descenso de la inmunoglobulina M (IgM) y los títulos de factor reumatoide. Tiene acción antiinflamatoria intestinal, inmunomoduladora y antibacteriana.

Su biodisponibilidad oral es menor al 15%. En el intestino la SSZ es metabolizada por bacterias intestinales a sulfapiridina (SP) y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). SP se absorbe bien en el intestino y se elimina principalmente en la orina, mientras que la absorción de 5-ASA es menor y se excreta con las heces.

Indicaciones (tabla 5)

Posología

- La dosis debe ajustarse de acuerdo con la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al fármaco.

Tabla 5: **Principales indicaciones de sulfasalazina**

Indicaciones en ficha técnica:

- Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

Usos fuera de indicación:

- Artritis reumatoide
- Artritis idiopática juvenil (no en inicio sistémico)
- Artritis psoriásica
- Espondiloartritis
- Artritis asociada a virus (VHC y VIH)

co aumentando gradualmente las dosis durante las primeras semanas. Los comprimidos deben tomarse a intervalos regulares durante el día, preferiblemente después de las comidas.

- Adultos: 1.000–2.000 mg (2-4 comprimidos) divididos en 3-4 dosis al día.
- Niños (a partir de 6 años): 40-60 mg/kg/día divididos en 3-6 dosis. Evitar en menores de 2 años.

Efectos secundarios

- Náuseas, pérdida de apetito, alteraciones gástricas, dolor abdominal, alteración del gusto y del olfato.
- Fiebre, mareo, cefalea, tinnitus, tos, prurito, artralgia, proteinuria.
- Mielodepresión por deficiencia de ácido fólico. Hemólisis en pacientes con déficit de G6PDH. Riesgo de cristaluria y formación de cálculos renales.
- Puede colorear la piel y orina de color anaranjado.

Interacciones

- Su efecto se reduce por antibióticos (ampicilina, neomicina, rifamicina y etambutol) y aumenta con fármacos con unión elevada a proteínas plasmáticas (metotrexato, fenilbutazona).
- Su absorción se retrasa con gluconato de calcio, hierro oral, colestipol y colestiramina.
- Reduce la absorción de digoxina. Reduce la concentración de ciclosporina. Modifica el metabolismo hepático de los anticoagulantes orales.
- El uso conjunto con tiopurina 6-mercaptopurina o azatioprina puede provocar mielosupresión y leucopenia.
- Sensibilidad cruzada con acetazolamida, tiazidas e hipoglucemiantes orales.

Precauciones especiales

- Evitar en caso de insuficiencia renal o hepática o discrasias sanguíneas.

- Oligospermia e infertilidad en hombres que suele revertir tras 2-3 meses de suspensión.
- Embarazo. Atraviesa la placenta, aunque no se han demostrado alteraciones fetales y podría utilizarse durante el embarazo. Pertenece a la clase B de la FDA.
- Lactancia. Aparece en bajas concentraciones en la leche materna pero no se ha demostrado riesgo de intoxicación en lactantes. Evitar en niños prematuros o con déficit de G6PDH.

Monitorización

Hemograma y bioquímica renal y hepática mensual al inicio del tratamiento y trimestral durante el seguimiento.

AZATIOPRINA

La azatioprina (AZP) es un profármaco, análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina, que precisa transformarse a 6-mercaptopurina (6-MP) para ser activa^(38,39). Se utiliza ampliamente en el manejo de trasplantes de órganos, algunas neoplasias y diversas enfermedades autoinmunes.

Mecanismo de acción y farmacocinética

Se absorbe en el intestino y rápidamente se metaboliza en el hígado a 6-MP y metilnitroimidazol que no tiene actividad conocida. La biodisponibilidad no tiene utilidad clínica puesto que los efectos no se relacionan con los niveles plasmáticos sino con los tisulares. El mecanismo de acción es desconocido. La 6-MP por acción de diversas enzimas se transforma en varios nucleótidos^(40,41): a) 6-metil-mercaptopurina, mediante la enzima tiopurín-metil-transferasa (TPMT); b) Ácido tioúrico mediante la enzima xantino oxidasa (XO); c) 6-tioguanina mediante la acción de la hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa (HGPRT). Los dos primeros nucleótidos son compuestos inactivos, no tóxicos. El nucleótido 6-tioguanina tiene efectos citotóxicos por inhibir la síntesis de la purinas adenina y guanina, interfiriendo la síntesis de DNA y RNA, y parece mediar la mayoría de los efectos inmunosupresores de la AZP. Por tanto una actividad disminuida de la enzima TPMT o la inhibición de la XO por fármacos como el alopurinol, provocará un aumento del paso a 6-tioguanina con el consiguiente incremento de la toxicidad del fármaco. Su acción inmunosupresora se basa en la disminución de los linfocitos B (disminuye la producción de anticuerpos) y de los linfocitos T, de predominio CD8.

Tabla 6: **Principales indicaciones de azatioprina**

Indicaciones en ficha técnica:

- Trasplante de riñón, hígado y corazón
- Enfermedad inflamatoria intestinal, de moderada a grave
- Esclerosis múltiple recurrente-remitente
- Formas graves de enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática y pioderma gangrenoso

Usos fuera de indicación:

- Fibrosis retroperitoneal
- Uveítis, enfermedad de Behçet
- Vasculitis sistémicas
- Artritis psoriásica

Se excreta en la orina, principalmente a través del metabolito inactivo ácido tioúrico. Se recomienda el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal, aunque el aclaramiento de creatinina no está claramente relacionado con la toxicidad.

Indicaciones (Tabla 6)

Se utiliza como ahorrador de corticoides en diversas enfermedades autoinmunes. Está indicado en el tratamiento de manifestaciones menores del LES, resistentes a corticoides y antipalúdicos. Es de utilidad para el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica y en las vasculitis necrotizantes, tras la inducción con ciclofosfamida⁽⁴²⁾. En el tratamiento de las miopatías inflamatorias está indicado como alternativa al metotrexato. En la actualidad su uso en la artritis reumatoide refractaria ha decaído con la disponibilidad de las nuevas terapias biológicas.

Posología y ajuste de dosis

La dosis inicial habitual para el tratamiento de enfermedades autoinmunes es de 50 mg diarios, con aumentos progresivos quincenales de 25 mg diarios hasta una dosis máxima 1,5-2,5 mg/kg/día en dosis fraccionadas, administrada con las comidas para evitar molestias gastrointestinales.

Es recomendable medir los niveles en sangre de la enzima TPMT y así detectar pacientes con riesgo de toxicidad, ajustando la dosis inicial (Tabla 7)⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Por otra parte, la medición es útil para evitar dosis subterapéuticas o errores en la cumplimentación del tratamiento⁽⁴⁷⁾. Si no se dispone de los

Tabla 7: **Ajuste de la dosis de AZP en relación con el nivel de la enzima TPMT**

Niveles de TPMT	Dosis AZP
< 5 U/ml	No administrar
5,1 – 13.7 U/ml	0,5 mg/kg/día
13,8 – 18 U/ml	1,5 mg/kg/día
18,1 – 26 U/ml	2,5 mg/kg/día
26,1 – 40 U/ml	3,0 mg/kg/día

niveles de TPMT se valoran los cambios en el volumen corpuscular medio (VCM) cuyo incremento se correlaciona con la concentración intraeritrocitaria de 6-tioguanina; aumenta entre 3 y 8 fL a los 3 meses; se estabiliza a los 6 meses entre 6 y 8 fL. Con incrementos menores de VCM, se debe aumentar la dosis de AZP en 0,5 mg/kg/día y con incrementos superiores debe reducirse la dosis en la misma cuantía⁽⁴⁸⁾.

Efectos secundarios⁽⁴⁹⁾

- Hematológicos. Puede aparecer leucopenia, trombopenia o anemia, pero la aparición de citotoxicidad grave es rara. Se relaciona con la disminución actividad de la enzima TPMT. El 10% de la población general presenta una disminución intermedia de TPMT, pero el 0,3% presenta muy baja actividad enzimática y están expuestos a mielotoxicidad grave apareciendo a las 4-10 semanas del inicio del tratamiento. El ajuste de dosis ya ha sido comentado en el apartado anterior de este mismo capítulo.
- Gastrointestinales. Cerca del 30% de los pacientes presentan náuseas, vómitos o diarrea. La elevación de enzimas hepáticas aparece en el 10%, aunque la toxicidad hepática grave es poco frecuente. También puede aparecer colestasis.
- Infecciones. Existe una susceptibilidad aumentada a infecciones virales (virus herpes zóster, citomegalovirus o reactivación de virus de la hepatitis B y C), bacterianas y micóticas. Existe un mayor riesgo de tuberculosis. Se han comunicado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Riesgo de neoplasia. La inmunosupresión aumenta el riesgo de sufrir linfoma y otros tumores como el melanoma, sarcoma y cáncer de cérvix in situ. Este riesgo se relaciona con la intensidad y la duración de la inmunosupresión, más que con el uso de algún agente específico. Existe una alerta de la FDA sobre la comunicación de casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes que habían

recibido tratamiento con AZP, mercaptopurina y anti-TNF α . Los casos de AZP fueron adultos jóvenes y adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal y con una duración del tratamiento superior a 4 años⁽⁵⁰⁾.

- Fertilidad. Provoca disminución de la espermatogénesis.
- Otros. Se ha descrito un cuadro de hipersensibilidad aguda en las primeras semanas de tratamiento con AZP, con fiebre, erupción cutánea, mialgia, artralgia, hipotensión, hepatitis, insuficiencia renal, neumonitis y pancreatitis⁽⁵¹⁾.

Interacciones

- Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol. Su combinación con AZP puede provocar citotoxicidad grave por inhibición de la XO y aumento de los niveles de 6-tioguanina⁽⁵²⁾.
- Sulfasalacina/mesalacina/olsalacina. La combinación con AZP en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, puede provocar citotoxicidad por inhibición de la enzima TPMT⁽⁵³⁾.
- Anticoagulantes derivados de la cumarina (dicumarol, acenocumarol, warfarina). La administración con AZP puede inhibir su efecto anticoagulante.
- Fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Su uso concomitante puede provocar anemia o leucopenia.

Situaciones especiales

- Embarazo. Tanto la AZP como 6-MP atraviesan la placenta. En pacientes trasplantadas que han seguido el tratamiento, no se han comunicado la aparición de defectos fetales o de teratogénesis^(54,55). Parece ser un fármaco seguro durante el embarazo, sin embargo pertenece a la clase D de la FDA.
- Lactancia: no se aconseja
- Vacunas. No deben administrarse vacunas con virus vivos atenuados. Reduce la respuesta de vacunas activadas.

Monitorización

El tratamiento con AZP sólo debe ser iniciado si el paciente puede ser monitorizado adecuadamente mediante hemograma y bioquímica con perfil hepático. Durante las primeras semanas se recomiendan controles semanales y posteriormente se pueden aumentar progresivamente a intervalos que no superen los 3 meses. Se debe vigilar especialmente la aparición de hemorragias, infecciones u otras manifestaciones de depresión de la médula ósea.

CICLOSPORINA A

La Ciclosporina A (CyA) es un derivado fúngico lipofílico con acción inmunosupresora indicado en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes.

Mecanismo de acción y farmacocinética^(54,55)

Es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos producido por el hongo *Tolypocladium inflatum*, con efecto inmunomodulador, sin acción citotóxica. Inhibe la proliferación de los linfocitos T, y de la interleucina 2 (IL-2). Se une al complejo de proteínas citoplasmáticas denominadas ciclofilinas, inhibidores de la calcineurina, provocando la inhibición de los genes para la IL-2, IL-3, IL-4, TNF-alfa, interferón-gamma y el factor de crecimiento de los macrófagos. Por otra parte frena la producción de citocinas mediante la inhibición la prolactina, que es inmunoactivadora.

Se absorbe con dificultad en el intestino delgado (30%), obteniéndose un pico en las primeras ocho horas. La absorción está aumentada si se toman comidas grasas y es mayor en la raza caucásica. Por ser lipofílica la distribución en el organismo es amplia y circula en sangre unida principalmente a lipoproteínas. Sin embargo, no es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado en más de 20 metabolitos, utilizando principalmente el sistema enzimático CYP3A del citocromo 450 y la glucoproteína P. Se excreta por la bilis en el 90%, por lo que su eliminación no se altera en la insuficiencia renal. La vida media es de alrededor de 20 horas, siendo mayor en adultos respecto a los niños y en afecciones hepáticas.

Indicaciones

CyA puede estar indicada en numerosas enfermedades autoinmunes (Tabla 8). No suele ser fármaco de primera elección y se introduce como ahorrador de corticoides o cuando fallan otros fármacos, bien en monoterapia o en terapia combinada.

Posología

En la artritis reumatoide, se recomienda iniciar a 3 mg/kg/día en 2 tomas. Si no hay respuesta se puede aumentar hasta un máximo de 5 mg/kg/día. Si a los 6 meses no ha habido respuesta, suspender. También se ha utilizado en combinación con metotrexato a dosis de 2,5 mg/kg/día.

En la enfermedad de Behçet y uveítis endógena, el tratamiento se inicia a 5 mg/kg/día en 2 tomas, hasta un máximo de 7 mg/kg/día. Puede asociarse a corticoides sistémicos.

Tabla 8: **Principales indicaciones de ciclosporina**

Indicaciones en ficha técnica:

- Prevención de rechazo del injerto en trasplante de órganos (riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón, pulmón y páncreas) y de médula ósea
- Tratamiento del rechazo de trasplantes en pacientes que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores
- Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra huésped
- Uveítis intermedia o posterior no infecciosa, refractaria, activa con riesgo de pérdida de visión. Uveítis de la enfermedad de Behçet
- Psoriasis severa en placas, en quienes la terapia convencional, tópica y sistémica, resulta ineficaz o inadecuada
- Síndrome nefrótico secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa, en pacientes dependientes de esteroides o resistentes a los mismos
- Artritis reumatoide activa severa
- Dermatitis atópica severa cuando se requiera una terapia sistémica

Usos fuera de indicación:

- Artritis Psoriática
- Artritis idiopática juvenil y síndrome macrófago
- Lupus eritematoso sistémico
- Polimiositis, Dermatomiositis
- Escleroderma
- Miastenia gravis
- Colitis ulcerosa
- Pioderma gangrenoso
- Xeroftalmia (en emulsión oftálmica)

Se puede utilizar en infusión intravenosa, diluida en suero glucosado al 5% durante 2-6 horas en una dosis de 6-3 mg/kg/día.

Los límites de dosificación descritos sirven únicamente a título de recomendación ya que es preciso monitorizar rutinariamente los niveles de CyA en sangre.

Efectos secundarios

En general, la CyA es un fármaco bien tolerado, especialmente desde la generalización del uso oral en forma de microemulsión (Neoral). La frecuencia y gravedad de los efectos secundarios de la CyA en enfermedades autoinmunes es menor y reversible comparado con su uso en pacientes transplantados,

debido a la menor dosis utilizada y a la posibilidad de poder cambiar de fármaco ante la aparición de complicaciones.

- Toxicidad renal leve. Aumento reversible de la creatinina sérica (20% aproximadamente). Muy raramente nefropatía crónica irreversible. Se recomienda mantener la diuresis mediante hidratación y ocasionalmente diuréticos. Evitar dosis mayores de 5 mg/kg/día^(56,57).
- Hipertensión arterial con hipernatremia. Hasta el 20% de los pacientes en las primeras semanas de tratamiento. Suele responder a nifedipino.
- Hipertricosis e hiperplasia gingival. Puede ser útil el tratamiento con metronidazol⁽⁵⁸⁾ o con azitromicina⁽⁵⁹⁾.
- Aumento del riesgo de infecciones bacterianas, virales o fúngicas.
- Riesgo de neoplasia. Aumento de cáncer de piel de células escamosas y linfoma en pacientes trasplantados. Se ha comunicado la regresión del linfoma si se retira precozmente el fármaco. No se ha observado un aumento de neoplasias en pacientes con artritis reumatoide⁽⁶⁰⁾.
- Otros: gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea), neurológicos (cefalea, temblor, parestesias), hiperuricemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasa alcalina, prurito, osteoporosis.

Interacciones

- Fármacos que disminuyen los niveles de CyA. Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, octreotida, *hypericum perforatum*, ticlopidina, terbinafina, bosentán y rifampicina. El orlistat actúa frente a la obesidad disminuyendo la absorción intestinal de grasas y por tanto disminuye la absorción de CyA⁽⁶¹⁾.
- Fármacos que aumentan los niveles de CyA. Ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol⁽⁶²⁾, verapamilo, diltiazem, nicardipino, metoclopramida, contraceptivos orales, danazol, alopurinol, amiodarona, ácido cólico, inhibidores de la proteasa, imatinib y antibióticos macrólidos⁽⁶³⁾. Destacar que azitromicina, nifedipino y las estatinas pravastatina y fluvastatina no tienen efecto sobre el metabolismo de la CyA. El zumo de pomelo aumenta su biodisponibilidad.
- Puede aumentar la toxicidad de otros fármacos: digoxina, colchicina, estatinas, diuréticos ahorradores de potasio. AINE, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, aminoglucósidos, quinolonas y anfotericina B pueden aumentar la toxicidad de CyA.

Situaciones especiales

- Insuficiencia renal. Ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina y niveles sanguíneos de CyA.
- Insuficiencia hepática. Monitorizar niveles de CyA y enzimas hepáticos.
- Fertilidad y embarazo. Atraviesa la placenta. Estudios en animales y en humanos demuestra que la CyA no provoca anomalías congénitas⁽⁶⁴⁾. No hay evidencia de alteraciones tampoco si el padre tomaba el fármaco.
- Lactancia. Se excreta en leche materna y contraindica la lactancia.
- Evitar vacunas con virus vivos atenuados.
- Evitar exceso de luz solar e irradiación UVB o fotoquimioterapia PUVA.

Monitorización

Previo al tratamiento función hepática y renal, potasio, magnesio, lípidos y ácido úrico. Hacer controles mensuales durante los primeros 6 meses y posteriormente cada 2 meses. La presión arterial y los niveles de creatinina sérica al inicio cada 2 semanas durante 3 meses y posteriormente mensual. Es recomendable medir los niveles sanguíneos de CyA periódicamente, aunque en pacientes no trasplantados puede ser suficiente una monitorización cuidadosa de la función renal. Si el nivel de creatinina sérica se incrementa por encima del 30% del nivel basal, se debe reducir 1 mg/kg/día. Si en dos semanas se mantiene por encima del 30%, se debe retirar la CyA. Cuando el nivel de creatinina sérica se encuentre alrededor del 15% del nivel basal, puede reintroducirse la CyA a una dosis menor a la inicial.

ÁCIDO MICOFENÓLICO

El ácido micofenólico (AMF), es un potente inmunosupresor utilizado para la prevención del rechazo de trasplantes desde los inicios de la década de 1990. Se administra en forma de profármaco en caso del micofenolato de mofetilo (MMF) y como micofenolato sódico (MFS) con cubierta entérica. En los últimos años el AMF se ha utilizado como ahorrador de corticoides o en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes refractarias al tratamiento convencional.

Mecanismo de acción y farmacocinética

Interfiere la síntesis de las purinas, por tanto de DNA, por inhibición reversible de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Provoca dismi-

nución de la producción de anticuerpos y de la proliferación de linfocitos B y T, sin mielotoxicidad. Este mecanismo inmunosupresor es mayor en los linfocitos T activados en los que es capaz de inducir la apoptosis⁽⁶⁵⁾.

La absorción de MMF es rápida, con una biodisponibilidad oral del 94%, y se hidroliza completamente a AMF, su metabolito activo, que tiene una vida media de 11,6 horas⁽⁶⁶⁾. El AMF se encuentra casi exclusivamente en el plasma, unido a albúmina en un 97%; este porcentaje disminuye en casos de hiperbilirrubinemia. Alcanza concentraciones pico a las 0,8 horas y posteriormente presenta picos por circulación enterohepática. La mayor parte del AMF se conjuga en el hígado a una forma glucurónica inactiva, y se excreta en la orina y las heces. La insuficiencia renal prolonga la vida media del glucurónido, pero no del AMF, y aquel puede ser responsable de los síntomas gastrointestinales en los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Indicaciones (tabla 9)

Nefritis lúpica

La combinación de corticoides y pulsos de ciclofosfamida es el tratamiento estándar en la fase de inducción de la glomerulonefritis proliferativa difusa en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, existe el riesgo de sufrir acontecimientos adversos tales como la infertilidad, infecciones oportunistas (especialmente por herpes zóster) y cistitis hemorrágica, entre otros. Durante la fase de mantenimiento se ha utilizado azatioprina, aunque un porcentaje no despreciable de pacientes presenta recaídas, incluso tras 2 años de tratamiento. Por estos motivos el AMF se ha propuesto como nueva terapia de mantenimiento y, más recientemente, de inducción en la glomerulonefritis proliferativa asociada al LES.

Existen diversos estudios aleatorizados y controlados que han demostrado la eficacia de MMF como terapia de inducción y de mantenimiento en pacientes con nefropatía proliferativa y membranosa en pacientes con LES de diferentes razas y regiones⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Su eficacia no es inferior a la de ciclofosfamida, pero el índice de infecciones e infertilidad fue menor. La dosis de 2g/día parece ser igual de eficaz que la de 3 g con una menor tasa de toxicidad.

Otras manifestaciones del LES

Se ha demostrado que el MMF puede ser útil para el tratamiento de manifestaciones extrarenales del LES refractarias a corticoides y antipalúdicos⁽⁷⁰⁾.

Tabla 9: **Principales indicaciones del ácido micofenólico**

Indicaciones en ficha técnica:

- Profilaxis del rechazo agudo en trasplante alogénico renal, cardíaco y hepático

Usos fuera de indicación:

- Lupus eritematoso sistémico
- Nefritis lúpica
- Vasculitis asociadas a ANCA

Otras conectivopatías

En estudios de casos hay datos de la eficacia del MMF en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes refractarias al tratamiento habitual: polimiositis y dermatomiositis^(71,72), algunos tipos de vasculitis (arteritis de Takayasu⁽⁷³⁾, urticaria hipocomplementémica⁽⁷⁴⁾, artritis reumatoide y afección cutánea de la escleroderma⁽⁷⁵⁾.

Posología

La dosis habitual en enfermedades autoinmunes es entre 1,5 g a 3 g diarios divididos en 2 dosis. Se aconseja tomar la medicación 1 hora antes o 3 horas después de las comidas o de la toma de antiácidos.

Efectos secundarios

- Riesgo de Infección. Los datos que se disponen son procedentes de pacientes transplantados. Existe mayor riesgo para infección por herpes zoster y citomegalovirus. Hay datos consistentes de que el MMF protege en estos pacientes para la infección por *Pneumocystis jiroveci*⁽⁷⁶⁾.
- Mielosupresión. Puede aparecer leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y anemia.
- Gastrointestinales. Al inicio del tratamiento náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal puede aparecer en el 75% de los pacientes, disminuyendo con el tiempo. Rara vez son causa de abandono del fármaco.
- Riesgo de neoplasia. Existe mayor riesgo de neoplasia linfoproliferativa.

Interacciones

- Aumentan el nivel plasmático de MMF por competición en la secreción tubular: aciclovir y ganciclovir.
- Disminuyen la absorción de MMF: antiácidos del tipo hidróxido de magnesio y aluminio, suplementos de hierro y resín colestiramina.

- Disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se precisa otro tipo de método anticonceptivo.

Situaciones especiales

- Se deben realizar ajustes de dosis en la insuficiencia renal grave. Utilizar con precaución en pacientes con hepatopatía.
- Están contraindicadas las vacunas con virus vivos atenuados.
- Embarazo: contraindicado. Pertenece a la clase D de la FDA.
- Lactancia: no se recomienda su uso.

Monitorización

Se aconseja realizar hemograma y bioquímica semanales durante el primer mes, quincenales durante el segundo mes y posteriormente mensuales.

AUROTOMALATO SÓDICO

Las sales de oro se empezaron a utilizar como tratamiento de la artritis reumatoide en 1929⁽⁷⁷⁾. Posteriormente también se utilizaron para la artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still y espondilitis anquilosante con afectación periférica. Su uso ha disminuido en los últimos años debido a la disponibilidad de otros tratamientos con mejor tolerabilidad.

Mecanismo de acción y farmacocinética⁽⁷⁸⁾

El mecanismo de acción exacto es desconocido. Como el resto de los derivados del oro, el aurotomalato (AUT) es fijado por los macrófagos impidiendo la fagocitosis y la actividad enzimática lisosomal, con lo que impide la liberación de los mediadores de la inflamación. Además AUT reduce los niveles plasmáticos de inmunoglobulinas y de factor reumatoide. Sus efectos terapéuticos se observan tras 6-8 semanas de tratamiento.

AUT se absorbe ampliamente después de su administración intramuscular y se une a proteínas plasmáticas entre el 85-95%. Se alcanza una concentración plasmática estable tras 5-8 semanas de tratamiento. Se distribuye ampliamente por los tejidos y fluidos corporales, incluyendo el líquido sinovial. Se acumula en el organismo y puede llegar a encontrarse en la orina del paciente después de un año de haber interrumpido el tratamiento. Se excreta principalmente por la orina y en menor medida por las heces.

Indicaciones (Tabla 10)

Tabla 10: **Principales indicaciones de las sales de oro**

Indicaciones en ficha técnica:

- Artritis reumatoide
- Artritis crónica juvenil

Usos fuera de indicación:

- Artritis psoriásica
- Enfermedad de Still
- Espondilitis anquilosante con artritis periférica

Efectos secundarios⁽⁷⁹⁾

En conjunto entre un 20-50% de los pacientes presentan alguna complicación asociada con el tratamiento, en general son reacciones cutáneas leves que revierten al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

- Cutáneos: graves hasta en un 5% de los pacientes. Dermatitis exfoliativa, alopecia, eritema nodoso, urticaria, prurito y erupciones liqueniformes. En algunos pacientes se produce una pigmentación de la piel fotoexpuesta (crisisis) por depósito de los agregados de oro en la dermis. Puede afectar también a la córnea provocando visión borrosa.
- Reacción vasomotora: dilatación brusca de venas y pequeñas arterias que se produce pocos minutos tras la inyección intramuscular. Es más frecuente en pacientes hipertensos en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). El paciente nota sofocos, mareo e incluso síncope con pérdida de consciencia de pocos segundos de duración. Si no se repite no contraindica el tratamiento, puede requerir ajuste de dosis.
- Gastrointestinales y hepatobiliares: Náuseas, vómitos, úlceras orales, sabor metálico, anorexia, estomatitis, dolor abdominal, ictericia, hepatitis. La diarrea era un efecto adverso frecuente de las sales de oro por vía oral, que actualmente no se encuentran comercializadas.
- Genitourinarias: proteinuria, síndrome nefrótico, glomerulonefritis membranosa. La insuficiencia renal es muy poco frecuente.
- Otros: Citopenias, agranulocitosis, neumonitis, cefalea, parestesias

En caso de complicaciones graves se recomienda la administración sistémica de corticoesteroides (40-100 mg/ día de prednisona). Si el paciente no responde se puede administrar un fármaco quelante para favorecer la eliminación del oro.

Interacciones

- El uso concomitante de D-penicilamina puede aumentar el riesgo de reacciones adversas hematólogicas o renales.
- Naproxeno puede aumentar los efectos tóxicos inmunodepresores.
- AUT puede aumentar el efecto de anticoagulantes orales y antidiabéticos orales.

Situaciones especiales

- Evitar su uso en insuficiencia renal o hepática grave, síndrome nefrótico, discrasias sanguíneas, antecedentes de trastornos hematológicos o medulares, hipotensión marcada, compromiso de la circulación cerebral o cardíaca, enterocolitis necrotizante y dermatitis exfoliativa.
- Usar con cautela en pacientes con síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y fibrosis pulmonar.
- Embarazo: pertenece a la clase C de la FDA. No hay datos sobre su uso en el embarazo aunque estudios en animales revelan que a altas dosis es teratogénico.
- Lactancia: Se excreta en leche materna, debe evitarse la lactancia. Hay que tener en cuenta que a pesar de interrumpir el tratamiento el fármaco persiste temporalmente en la leche materna.
- Uso en ancianos: Vigilar función renal. Si Clcr <50 ml/min evitar.

Posología

Inyección intramuscular semanal. Empezar por 10 mg la primera semana y aumentar semanalmente a 25 mg y luego a 50 mg hasta la aparición de mejoría clínica, toxicidad o dosis acumulada de 1 g. Si hay mejoría clínica disminuir dosis o aumentar intervalo de administración (25-50 mg/2-4 semanas).

Monitorización

Basalmente se recomienda hemograma completo, bioquímica renal, hepática y orina. Durante el primer mes de tratamiento los controles deben ser semanales, quincenales durante 3 meses y posteriormente antes de cada inyección para detectar cambios en la proteinuria y el sedimento urinario, así como la aparición de citopenias o alteraciones hepáticas.

TETRACICLINAS

Las tetraciclinas tienen una serie de propiedades antiinflamatorias independientes de su actividad antimicrobiana. Uno de los mecanismos responsables podría ser la inactivación de metaloproteasas

(MPs), un grupo de enzimas proteolíticas que incluye a colagenasas, gelatinasas y estromelisin. Estas MPs degradan todos los componentes de la matriz extracelular y pueden destruir el cartílago articular. Se han identificado dos proteínas que inhiben los efectos de las MPs, la TIMP-1 y TIMP-2 de sus siglas en inglés (*tissue inhibitors of metalloproteinases*). Las tetraciclinas parecen inhibir con preferencia la colagenasa y la gelatinasa de los neutrófilos. El mecanismo de inhibición parece relacionado con la quelación del zinc y del calcio que mantiene su estructura conformacional y su actividad hidrolítica.

En la artrosis la actividad de la colagenasa, gelatinasa y estromelisin están aumentadas en el cartílago articular. La doxiciclina inhibe in vitro la actividad colagenolítica en biopsias humanas de cartílago articular artrósico. En modelos animales caninos se ha demostrado una reducción de la gravedad de la artrosis del cóndilo femoral medial con la administración profiláctica de tetraciclinas. En humanos la doxiciclina podría reducir la progresión de la artrosis, como se observó en un estudio con 431 mujeres obesas con artrosis de rodillas⁽⁸⁰⁾.

Se han publicado 2 estudios abiertos y 3 ensayos ciegos controlados que han evaluado la eficacia de las tetraciclinas en el tratamiento de la artritis reumatoide⁽⁸¹⁾. Los 2 estudios abiertos se realizaron con minociclina en pacientes de larga evolución y mostraron una mejoría modesta aunque significativa de los parámetros de actividad clínica y VSG. Incluso en uno de ellos se observó una disminución en la aparición de erosiones. Los 3 ensayos clínicos incluyeron sólo pacientes seropositivos con enfermedad "precoz" de menos de un año de evolución y también mostraron resultados prometedores de reducción en los parámetros de actividad en los pacientes tratados con minociclina. Además la mitad de los pacientes se encontraban en remisión o con baja actividad de la enfermedad a los 3 años de seguimiento. Estos resultados son comparables a los obtenidos con sulfasalazina, hidroxiquina y sales de oro. Sin embargo, los efectos secundarios de las tetraciclinas son menos tolerados. Se han observado alteraciones gastrointestinales, mareos, cefaleas y erupción cutánea. Con menor frecuencia aparecen hipertensión intracraneal, neumonitis, pigmentación persistente de piel y mucosas, síndrome lupus-like y hepatotoxicidad. La existencia de tratamientos más efectivos y mejor tolerados ha eclipsado la investigación en este campo, aunque faltaría por demostrar la utilidad de las nuevas tetraciclinas químicamente modificadas, más potentes, con más efectos pleotrópicos y menos efectos secundarios, en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artrosis⁽⁸²⁾.

TACROLIMUS ⁽⁸³⁾

El Tacrolimus es un antibiótico macrólido derivado de *Streptomyces tsukubaensis*, un hongo actinomiceto. Su absorción es escasa y disminuye con los alimentos. La biodisponibilidad oscila entre 17-22%. Se distribuye ampliamente debido a su lipofilia y se metaboliza a través del citocromo P450-3A4. Su mecanismo de acción es similar a la CyA, inhibiendo la formación de linfocitos citotóxicos, la activación de células T, la proliferación de linfocitos B y la síntesis de linfocinas. No es citotóxico ni provoca mielosupresión.

Su indicación en ficha técnica es el manejo de trasplantes de órganos sólidos. En reumatología se ha utilizado en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, afectación cutánea lúpica, dermatitis atópica o miopatías inflamatorias idiopáticas.

En nefritis lúpica se ha utilizado por vía oral a dosis de 0,1 mg/kg/día, en combinación con prednisolona durante dos meses, para posteriormente disminuir la dosis a 0,06 mg/kg/día. Por vía tópica se utiliza en una concentración de 0,03 a 0,1% para la erupción lúpica. En niños se recomienda al 0,03%. Se realizan dos aplicaciones al día hasta una semana después de la desaparición de los síntomas.

Puede producir hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica, taquicardia, mareos, somnolencia, depresión, agitación, ansiedad, hiporreflexia, migraña, fotofobia, ambliopía, tinnitus, sordera, diarrea, náuseas, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia renal, cataratas, asma, disnea, derrame pleural, hiperglucemia, hiperpotasemia, diabetes mellitus. Existe una alerta de la FDA sobre un aumento del riesgo de neoplasias e infecciones, como la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC. La FDA le otorga una clasificación C para su uso durante el embarazo. Se recomienda medir niveles justo antes de la siguiente dosis.

CLORAMBUCILO

Inmunosupresor citotóxico. Es un agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada. Interviene en la replicación del ADN y en la transcripción del ARN mediante alquilación y unión a las cadenas de ADN. Su absorción se reduce con los alimentos. Sufre metabolismo hepático transformándose en metabolitos activos (mostaza del ácido fenilacético) e inactivos^(84,85). Se excreta en gran parte por la orina.

Las indicaciones clínicas en ficha técnica son: leucemia linfática crónica, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. Fuera de indicación se ha utilizado en enfermedad de Behçet, nefropatía lúpica membranosa, dermatomiositis, uveítis refractarias, artritis reumatoide, vasculitis y amiloidosis secundaria. En la actualidad su uso es poco frecuente debido a la disponibilidad de medicamentos más eficaces. Dado que no tiene toxicidad vesical y se tolera bien, podría ser una alternativa a la ciclofosfamida en el tratamiento de algunas vasculitis.

La dosis inicial es de 0,1 mg/kg/día, ajustando la dosis según la respuesta clínica y toxicidad. Se prefiere una dosis única con el estómago vacío.

Los efectos secundarios son similares a los que aparecen con el uso de CFM, excepto en que la tolerancia de clorambucilo es mejor y no provoca toxicidad en vejiga. Puede producir náuseas, vómitos, toxicidad hepática, ictericia, convulsiones, neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, pancitopenia, trombocitopenia, neumonía intersticial, fibrosis pulmonar basal bilateral, azoospermia, amenorrea y alteraciones cromosómicas. Se han observado casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Está aumentado el riesgo de infecciones y algunas neoplasias como leucemia y linfomas. Se debe disminuir la dosis en insuficiencia renal. Es teratogénico y no se aconseja durante la lactancia. Se recomienda recuento de leucocitos 2 veces a la semana las primeras 3-6 semanas.

CICLOFOSFAMIDA

(ver capítulo: "Protocolos de tratamiento intravenoso")

GLUCOCORTICOIDES

Introducción⁽⁸⁶⁾

La cortisona fue descubierta en 1935 y en 1948 fue administrada por primera vez, por el reumatólogo americano Philip Hench (1896-1965), a una mujer de 29 años con artritis reumatoide que mejoró de forma espectacular. Hench publicó este caso en 1949, y obtuvo el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1950. El entusiasmo inicial disminuyó tras observar el amplio conjunto de efectos adversos graves asociados. Posteriormente se han sintetizado otros glucocorticoides (GC) mediante modificación química de la cortisona.

Las hormonas esteroideas y el colesterol se caracterizan por un esqueleto de esterol, formado

Tabla 11: **Características de los glucocorticoides más utilizados**

Principio activo	Dosis equivalente	Vida media biológica	Potencia mineralcorticoide
Hidrocortisona	20 mg	8-12 h	0,8
Prednisona	5 mg	18-36 h	0,6
Metilprednisolona	4 mg	18-36 h	0,5
Deflazacort	7,5 mg	18-36 h	0,5
Dexametasona	0,75 mg	36-54 h	0
Triamcinolona	4 mg	18-36 h	0

por tres anillos hexanos de seis átomos de carbono y un anillo pentano de cinco átomos de carbono. La potencia y otras características biológicas de los GC dependen de las diferencias estructurales de la configuración esteroidea.

Metabolismo

La mayoría de los GC se absorben rápidamente en el tubo digestivo (aproximadamente 30 min) con una alta biodisponibilidad oral. Los GC tienen semividas biológicas de 2 a 36 veces más largas que sus semividas plasmáticas y su efecto máximo se retrasa respecto a las concentraciones máximas séricas. La vida media biológica de algunos de los compuestos más utilizados se detalla en la Tabla 11.

Los GC sufren metabolismo hepático mediante reacciones de sulfo y glucurono-conjugación. En la insuficiencia hepática se produce un alargamiento de su vida media. Se eliminan por la orina (70%) y bilis (30%). En pacientes con insuficiencia renal crónica puede haber un aumento de las concentraciones plasmáticas.

Las sales, como el fosfato sódico y el succinato sódico, son más solubles en agua y están disponibles para uso intravenoso. Los ésteres, como el (di)acetato y el (hex)acetónido, son solubles en lípidos, pero tienen una limitada solubilidad en agua lo que aumenta la duración del efecto y están disponibles para uso oral y en inyección intramuscular, intralesional e intraarticular.

Mecanismo de acción

El glucocorticoide lipofílico atraviesa la membrana celular, se une al receptor citosólico y se traslada al núcleo donde se une a lugares específicos del DNA regulando la transcripción de una amplia variedad de genes diana. Sólo cuando las dosis que se admi-

nistran son altas, como en la terapia en pulsos, actúan los mecanismos no genómicos, bien a través de la actividad específica mediada por receptor o a través de la actividad fisicoquímica no específica asociada con la membrana.

En el sistema inmune, los GC reducen la activación, proliferación, diferenciación y supervivencia de una variedad de células inflamatorias, incluyendo los macrófagos y linfocitos T, y promueven la apoptosis, especialmente en las células T. Esto está mediado principalmente por citocinas (IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , interferón- γ y GMC-SF). Por el contrario, los linfocitos B y neutrófilos son menos sensibles a los GC, y su supervivencia puede incluso incrementarse por el tratamiento glucocorticoideo. El efecto principal de los GC sobre los neutrófilos parece ser la inhibición de la adhesión a las células endoteliales y la disminución de la secreción del complemento y las prostaglandinas. En concentraciones suprafisiológicas, los GC suprimen la proliferación de fibroblastos, y la síntesis de metaloproteínasa mediada por la IL-1 y el TNF- α .

Indicaciones

Los GC se consideran la piedra angular del tratamiento de múltiples enfermedades reumáticas como el lupus, la vasculitis, la polimialgia reumática o la miositis. Asimismo también está aceptado su uso de forma cuidadosa en pacientes con artritis reumatoide y otras artritis crónicas periféricas. Las inyecciones intraarticulares o intralesionales de GC se utilizan para el tratamiento sintomático de las artritis agudas, la artrosis y los reumatismos de partes blandas.

Posología

La dosis utilizada para las diferentes patologías es variable dependiendo de la indicación y la gravedad

del proceso, desde 1 mg de prednisona al día hasta 1000 mg de metilprednisolona al día cuando se utiliza en bolus IV.

Interacciones farmacológicas

- Barbitúricos, fenitoína y rifampicina aumentan la metabolización de los GC sintéticos y naturales, por inducción de la isoenzima 3A4 del citocromo P-450. Por el contrario, los fármacos que inhiben el CYP3A4, como el ketoconazol, reducen su aclaramiento por lo que en algunos casos puede ser necesario ajustar las dosis.
- La administración concomitante de ciclosporina puede incrementar la concentración plasmática de prednisolona; y la administración concomitante de metilprednisolona y ciclosporina puede condicionar un incremento de las concentraciones plasmáticas de esta última.
- Antibióticos como la eritromicina pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los GC.
- Los estrógenos sintéticos contenidos en los anticonceptivos orales aumentan las concentraciones de transcortina y, por tanto, las concentraciones totales de GC, por lo que la interpretación de las medidas de cortisol debe hacerse con cautela en estas pacientes.

Efectos adversos

La mayoría de acontecimientos adversos se relacionan con la dosis y con el tiempo de exposición. Sin embargo, no se ha establecido un umbral para su aparición y, dado que la dosis de corticoides está en relación con la actividad de la enfermedad, los resultados de los estudios observacionales son difíciles de interpretar.

Prednisona y prednisolona no tienen actividad mineralocorticoide, estrogénica ni androgénica, por lo que sus reacciones adversas derivan de la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y del desarrollo de síndrome de Cushing yatrogénico.

- Piel. Atrofia cutánea y púrpura. La púrpura aparece en 3 de cada 100 pacientes/año. Suele afectar a zonas fotoexpuestas como el dorso del antebrazo y no suele ser palpable. Puede aumentar el riesgo del cáncer de piel no melanoma (escamosos y basocelulares). También puede provocar acné, hipertrichosis, alopecia y estrías.
- Alteraciones endocrinas y del metabolismo de la glucosa. Alteración de la glucosa en ayunas, aumento de la glucemia postprandial en pacientes con diabetes mellitus. Síndrome de Cushing. Redistribución de la grasa corporal con obesidad troncular, “giba de búfalo” y “cara de luna llena”.

Aumento de peso y aumento del apetito. Éstos efectos secundarios se relacionan tanto con la dosis como con el tiempo del tratamiento. Existe controversia sobre la utilidad de la pauta a días alternos para evitar el síndrome de Cushing.

- Oculares. Cataratas, normalmente posteriores subcapsulares y bilaterales. Se relacionan con la dosis y el tiempo de exposición. Los niños son más susceptibles que los adultos. Glaucoma, mayor riesgo con tratamiento tópico, pero también con GC sistémicos. Raramente podemos encontrar exoftalmos, edema palpebral o corioretinopatía.
- Cardiovasculares. Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis. Dosis dependiente. También se han observado fibrilación o flutter auricular.
- Dislipemia. El tratamiento a largo plazo puede aumentar los niveles de lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de muy baja densidad, colesterol total y triglicéridos. Esto se ha relacionado con el aumento de arteriosclerosis y del riesgo cardiovascular. Sobre ésta asociación existe controversia, dado que es difícil diferenciar los efectos atribuibles a la actividad de la enfermedad.
- Tracto gastrointestinal. Se han relacionado con gastritis, úlcera y sangrado intestinal. La profilaxis sólo se recomienda al utilizar GC junto con AINEs. También se ha relacionado con esteatosis hepática y pancreatitis aguda aunque la relación causal definitiva no se ha establecido.
- Músculo-esqueléticas. Osteoporosis (Ver Capítulo de “Osteoporosis”). Fracturas vertebrales, incluso en pacientes con densidad mineral ósea normal. Osteonecrosis. Miopatía y debilidad muscular. Disminución del crecimiento.
- Sistema nervioso. Ictus. Pseudotumor cerebri (muy raro).
- Alteraciones psiquiátricas. Labilidad emocional, euforia, hipomanía, manía, depresión, psicosis, alteraciones cognitivas, alteraciones del sueño, acatisia, psicosis. Hipoalbuminemia puede ser un factor de riesgo de psicosis por GC en pacientes con LES.
- Renales. Retención hídrica, hipertensión arterial, hipopotasemia y alcalosis metabólica.
- Otros. Irregularidades menstruales, disminución de la libido, aumento del riesgo de infecciones, neutrofilia.

Situaciones especiales

- Embarazo. Los GC parecen ser bien tolerados por la madre y el niño. Aumentan el riesgo de paladar hendido. La relación entre la concentración san-

guínea madre-hijo de prednisolona es de, aproximadamente, 10:1, debido a la inactivación placentaria. Por el contrario, la dexametasona no se metaboliza por la placenta y esta indicada si el feto necesita ser tratado.

- Lactancia. La prednisolona y la prednisona se excretan sólo en pequeñas cantidades en la leche materna y no están contraindicadas en la lactancia.
- Insuficiencia hepática. Los GC con un 11-keto en lugar de un 11-hidroxi, (cortisona y prednisona), son prohormonas que deben ser reducidas en el hígado, por lo que en pacientes con insuficiencia hepática es conveniente prescribir prednisolona en lugar de prednisona.
- Vacunas. La respuesta a la vacunación puede verse comprometida. Vacunas de virus vivos o atenuados se pueden administrar a pacientes que han recibido tratamiento con prednisona <20 mg/día o equivalente. En caso contrario se debe retrasar la vacunación hasta un mes tras la interrupción de la terapia.
- Infecciones o cirugía mayor. La administración de GC exógenos suprime el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y puede conducir a la atrofia suprarrenal y a la pérdida de la capacidad secretora de cortisol. Por ese motivo, los pacientes en tratamiento crónico con dosis bajas de GC que se exponen a situaciones de estrés (como una infección o cirugía mayor) deben doblar su dosis diaria o incrementar la dosis a 15 mg de prednisolona o equivalente. Puesto que en la pérdida de la respuesta suprarrenal inducida por los GC la secreción de aldosterona está preservada, la terapia mineralocorticoidea no es necesaria.
- Interrupción del tratamiento. La suspensión del tratamiento con GC debe realizarse cuidadosamente para evitar tanto la reactivación de la enfermedad como la deficiencia de cortisol resultante de la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. Los esquemas de reducción de dosis dependen de la enfermedad, su actividad, de la dosis y duración de la terapia, y de la respuesta clínica. Pueden usarse descensos de 5 a 10 mg cada 1 o 2 semanas cuando la dosis de prednisona es de más de 40 mg/día, seguidos de descensos de 5 mg cada 1 o 2 semanas cuando la dosis de prednisona es de 40 a 20 mg/día y, finalmente, descensos de 1 a 2,5 mg/día cada 2 o 3 semanas para dosis de prednisona por debajo de 20 mg/día.
- Regímenes a días alternos. Con el fin de evitar efectos secundarios se han ideado regímenes a días alternos con el doble de dosis. Esto sólo ten-

dría sentido si se utiliza una clase y dosis de GC que inhiba el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal durante menos de 36 horas. Los pacientes con artritis reumatoide y arteritis de células gigantes esta pauta es menos efectiva que la diaria. En reumatología sólo se utiliza en pacientes con artritis idiopática juvenil, en los que parece que determina una menor inhibición del crecimiento corporal. Si el tratamiento se ha iniciado con la administración diaria el cambio a días alternos debería realizarse cuando la enfermedad se ha estabilizado.

- Terapia glucocorticoidea en bolos. Ver capítulo: "Protocolos de Tratamiento Intravenoso".
- Inyecciones de GC intraarticulares e intralesionales. Se utilizan para la artritis, tendinitis, bursitis, entesitis y neuropatías por atrapamiento. Los GC solubles (P.E. sales de fosfato) tienen un inicio de acción más rápido con un menor riesgo de atrofia del tejido subcutáneo y de despigmentación de la piel respecto de los GC insolubles (P.E. acetato). Se debe recomendar reposo de la articulación inyectada durante 24-48 horas para minimizar el paso del GC a la circulación sistémica y favorecer la reparación tisular.

Reconocimiento: este trabajo ha sido patrocinado por la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB), 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Clinics North Am* 1997;23:739-756.
2. Weinblatt ME. Methotrexate. En: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001;841-852.
3. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate; increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in a vivomodel of inflammation. *J Clin Invest* 1993;92:2675-2682.
4. Marshall PS, Gertner E. Oral administration of an easily prepared solution of injectable methotrexate diluted in water: a comparison of serum concentrations vs methotrexate tablets and clinical utility. *J Rheumatol* 1996;23:455-458.
5. Hillson JL, Furst DE. Pharmacology and Pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic diseases: practical issues in treatment and design. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:757-778.

6. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845-1849.
7. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a five year prospective multicenter trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:1942-1948.
8. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, Dougados M, Kvien TK, Martin Mola E, Scholte-oshaar M, Van Riel P, Gossec L. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004-1009. doi:10.1136/ard.2009.127225
9. O' Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxichloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of three medications: results of a two year, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-1170.
10. Haagsma CJ, van Riel PL, Rooji DJ, et al. Combination of methotrexate and sulphasalacina vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br J Rheum* 1994;33:1049-1055.
11. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis, The Methotrexate Cyclosporin Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-141.
12. Gerards AH, Landewe RB, Prins Ap, et al. Cyclosporin A monotherapy vs cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62:291-296.
13. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
14. Lipsky PE, van der Heide DM, St Clair W, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
15. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusio protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-259.
16. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2009 March 17; doi: 10.1136/ard.2008.105197.
17. Ficha técnica de Metoject®. <https://sinaem4.agemed.es/consaem>.
18. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter, case control study. *Ann Intern Med* 1997;127:356-364.
19. Kamel OW, Van de Rijn M, Weiss LM, et al. Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;328:1317-1321.
20. Salloum E, Cooper DL, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1943-1949.
21. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25 (Suppl 53): 20-26.
22. Rodríguez-Valverde V, Martínez-Taboada V, Blanco Alonso R. Leflunomida en la artritis reumatoide. Mecanismos de acción, eficacia y toxicidad. *Seminarios Fundación Española Reumatología* 2000;1:73-82.
23. Álvaro-Gracia Álvaro, JM. Leflunomida: actualización sobre su eficacia y seguridad en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2002;1 (Suppl 1):36-43.
24. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two year, blinded randomized, controlled trial of treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984-1992.
25. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655-665.
26. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-2550.
27. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, et al. Function and health related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide vs methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1870-1877.
28. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, et al. Dynamic gadolinium enhanced MRI monitoring of inflammatory changes in rheumatoid arthritis with the new DMARD leflunomide versus methotrexate. *Arthritis Rheum* 1999;42 (Suppl):S131.
29. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of

- rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1999;29:14-26.
30. Weinblatt ME, Kremer JM, Colbyn JS, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1322-1328.
 31. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid failing methotrexate monotherapy. An open label extension study. *Arthritis Rheum* 2001;44:S144.
 32. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-733.
 33. Pérez Ruiz F. Mejoría de la supervivencia con el tratamiento con leflunomida mediante la adición de metotrexato. *Seminarios Fundación Española Reumatología* 2002;3:268-273.
 34. Ficha técnica de Leflunomida Medac®. www.ema.europa.eu
 35. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five year followup study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1513-1516.
 36. Payne JP. A post-graduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J* 4:223, 1984.
 37. Gordon DA, Klinkhoff AV. Fármacos antipalúdicos. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Kelley Tratado de Reumatología*. Madrid: Elsevier España, 2006;888-894.
 38. Stein CM. Immunoregulatory drugs. En Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*, 6ª ed. Philadelphia. WB Saunders, 2001, 879-898.
 39. A Rodríguez de la Serna. Fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores. En E. Pascual Gómez, V. Rodríguez Valverde, J Carbonell Abelló, JJ Gómez Reino (eds): *Tratado de Reumatología*, Madrid, Arán ediciones S.A., 1998, 2393-2403.
 40. Chan GL, Erdmann GR, Gruber SA, et al. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanine nucleotids in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 1990;30:358-363.
 41. 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;41:1858-1866.
 42. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antyneutrophil cytoplasmic antibodies. *New Engl J Med* 2003;394:36-44.
 43. 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;41:1858-1866.
 44. Lennard L, Lilleyman JS, Van Hoon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1990;336:225-259.
 45. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, et al. Monitored high dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:334-349.
 46. Black AJ, McLeod HL, Capell et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129:716-720.
 47. Schiegelow K, Kriegbaum NJ. 6-Thioguanine nucleotide accumulation in erythrocytes during azathioprine treatment for systemic connective tissue diseases: a possible index for monitoring treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:152-154.
 48. Decaux G, Prospert F, Horsmans Y, et al. Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6-thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med* 2000;135:256-262.
 49. Ficha técnica de Imurel®. <https://sinaem4.agemed.es/consaem>.
 50. FDA Drug Safety Communication: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm.
 51. Fields CI, Robinson JW, Roy TM, et al. Hypersensitivity reaction to azathioprine. *South Med J* 1998;91:471-474.
 52. Cummings D, Sekar M, Halil O, Banner N. Myelosuppression associated with azathioprine allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1996;61:1661-1662.
 53. Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for interaction with 6-mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:456-459.
 54. Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1990;19:319-332.
 55. Yee GC, McGuire TR. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1990;19:400-415.

56. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine induced nephropathy in patients with autoimmune disease. International Kidney Biopsy Registry of Cycloprin in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 1992;326:1654-1660.
57. Landeve RB, Dijkmans BA, van der Woude FJ, et al. Longterm low dose cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis: renal function loss without structural nephropathy. *J Rheumatol* 1996;23:61-64.
58. Wong W, Hodge MG, Lewis A, et al. Resolution of cyclosporin induced gingival hypertrophy with metronidazole. *Lancet* 1994;343:986.
59. Wahlstrom E, Zamora JU, Teichman S. Improvement in Cyclosporin associated gingival hyperplasia with azitromycin therapy. *N Eng J Med* 1995; 332:753-754.
60. Van den Bone BE, Landewe RB, Houkes I, et al. No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporin A treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1930-1937.
61. Colman E, Fossler M. Reduction in blood cyclosporin concentration by orlistat. *N Engl J Med* 2000;342:1141-1142.
62. Keogh A, Spratt P, McCosker C, et al. Ketoconazol to reduce the need for cyclosporin after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:628-633.
63. Martell R, Heinrichs D, Stiller CR, et al. The effects of erythromycin in patients treated with cyclosporin. *Ann Intern Med* 1986;104:660-661.
64. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National transplantation pregnancy registry outcomes of 154 pregnancies in cyclosporin treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:502-506.
65. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Immunopharmacology* 2000;323:47:85-118.
66. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996;348:1357-1359.
67. Karim MY, Alba P, Cuadrado MJ, et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:876-882.
68. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J kidney Dis* 1998;32:318-322.
69. Chan TM, Li FK, Colin SO, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156-1162.
70. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999;8:731-736.
71. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-96.
72. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestation of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000;27:1542-1545.
73. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:422-426.
74. Worm M, Sterry W, Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatology* 2001;143:1324.
75. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:84-88
76. Oz HS, Hughes WT. Novel anti *Pneumocistis carinii* effects of the immunosuppressants mycophenolate mofetil in contrast to provocative effects of tacrolimus, sirolimus, and dexametasonone. *J Infect Dis* 1997;175:901-904.
77. Forestier, J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *J Lab Clin Med* 1935; 20:827.
78. Batlle Gualda E. Auranofin y aurotiomalato sódico: una revisión comparada. (I) Propiedades físico-químicas, farmacocinéticas y farmacológicas. *Med Cin (Barc)* 1985;84:834-9.
79. Batlle Gualda E. Auranofin y aurotiomalato sódico: una revisión comparada. (II) Eficacia, tolerancia y seguridad. *Med Cin (Barc)* 1985;84:834-9.
80. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, Lane KA, Buckwalter KA, Yocum DE, Wolfe F, Schnitzer TJ, Moreland LW, Manzi S, Bradley JD, Sharma L, Oddis CV, Hugenberg ST, Heck LW Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):2015.
81. Langevitz P, Livneh A, Bank I, Pras M. Benefits and risks of minocycline in rheumatoid arthritis. *Drug Safety* 1990;22:405-14.
82. Greenwald RA. The road forward: The scientific basis for tetracycline treatment of arthritic disorders. *Pharmacol Res* (2011), doi:10.1016/j.phrs.2011.06.010.
83. Ficha técnica de Tacrolimus. <http://www.ema.europa.eu>
84. Newell DR, Calvert AH, Harrap KR, McElwain TJ. Studies on the pharmacokinetics of chlorambucil and prednimustine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:253-258.
85. Hartvig P, Simonsson B, Oberg G, Wallin I, Ehrsson H. Inter and intraindividual differences in oral chlorambucil pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:551-554.

86. Jacobs J, Bijlsma J. Terapia glucocorticoidea. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. Kelley Tratado de Reumatología. Madrid: Elsevier España, 2006;867-884.
87. Ficha técnica de cloroquina; ficha técnica de hidrox-cloroquina. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do>.