

Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores

Carolina Díaz G.

Sección de Inmunología y Alergias, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Resumen

Durante los últimos 50 años, muchos fármacos inmunosupresores han sido descritos, y sus mecanismos de acción se pueden dividir en: Reguladores de la expresión génica; Agentes alquilantes; Inhibidores de novo de la síntesis de purinas y pirimidinas, e Inhibidores de quinasas y fosfatasa.

Los **glucocorticoides** ejercen su acción inmunosupresora y antiinflamatoria principalmente mediante la inhibición de la expresión de los genes de interleuquina-2 (IL-2) y otros mediadores. Los metabolitos derivados de **Ciclofosfamida** alquilan las bases de ADN y suprimen preferentemente la respuesta inmune (RI) mediada por linfocitos B (LB). Por su parte, el **Metotrexato** reprime las respuestas inflamatorias liberando adenosina; ésta induce la apoptosis de LT activos e inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas. La **Azatioprina** inhibe varias enzimas implicadas en la síntesis de purinas, mientras que el **Ácido micofenólico** inhibe la inosina-monofosfato deshidrogenasa, con lo que agota los nucleótidos derivados de guanosina, induciendo la apoptosis de LT activados. Un metabolito de la **Leflunomida** suprime la dihidro-orotate deshidrogenada y, consecuentemente, la síntesis de nucleótidos pirimidínicos. La **Ciclosporina** y el **Tacrolimus** inhiben la actividad de la Calcineurina, con lo que se suprime la producción de IL-2 y de otras citoquinas. Además, estos compuestos han demostrado bloquear las vías de señalización JNK y p38, activadas por el reconocimiento de antígenos en LT. Por el contrario, la **Rapamicina** inhibe quinasas celulares necesarias para el ciclo celular y las respuestas a IL-2; también induce la apoptosis de LT activos.

Un futuro promisorio es derivado de la aplicación de fármacos inmunosupresores biológicos. El papel y mecanismos de acción de ellos serán discutidos aquí.

Palabras clave: Inmunosupresores, mecanismo de acción, embarazo.

Summary

During the past 50 years, many immunosuppressive drugs have been described and their mechanisms of action can be organized in: Regulators of gene expression; Alkylating agents; Inhibitors of the novo purine and pyrimidine synthesis, and Inhibitors of kinases and phosphatases.

Glucocorticoids exert immunosuppressive and anti-inflammatory activity mainly by inhibiting the expression of interleukin-2 (IL-2) genes and other mediators. **Cyclophosphamide** metabolites alkylate DNA bases and preferentially suppress immune responses mediated by B-lymphocytes. **Methotrexate** suppresses inflammatory responses through the release of adenosine; they suppress immune responses by inducing the apoptosis of activated T-lymphocytes and inhibit the synthesis of both purines and pyrimidines. **Azathioprine** metabolites inhibit several enzymes of purine synthesis. **Mycophenolic acid** inhibits inosine monophosphate dehydrogenase, thereby depleting guanosine nucleotides, inducing the apoptosis of activated T-lymphocytes. A **Leflunomide** metabolite inhibits dihydroorotate dehydrogenase, thereby suppressing pyrimidine nucleotide synthesis. Cyclosporine and Tacrolimus inhibit the phosphatase activity of Calcineurin, thereby suppressing the production of IL-2 and other cytokines. In addition, these compounds have recently been found to block the JNK and p38 signaling pathways triggered by antigen recognition in T-cells. In contrast, **Rapamycin** inhibits both kinases required for cell cycling and responses to IL-2; it also induces apoptosis of activated T-lymphocytes.

A promising future is the application of biologic immunosuppressive drugs. We review their role and action mechanisms.

Key words: Immunosuppressive drugs, action mechanisms, pregnancy.

Contacto: Carolina Díaz Gallardo

Fono: 07-8787068 Email: caropaz22@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Inmunosuprimir se define como la acción de reducir o evitar la respuesta inmune a través de agentes externos, los que inhiben o bloquean uno o varios pasos de esta respuesta. Es así como el sistema inmune ha logrado ser manipulado desde el exterior por fármacos que inciden directamente sobre las células inmunitarias, produciendo múltiples efectos, que abarcan desde interferencias en las rutas de activación o diferenciación celular hasta la inducción de muerte celular.

En general, con excepción de las acciones mediadas por proteínas de fusión o anticuerpos monoclonales, los fármacos inmunosupresores carecen de una acción clono-específica. Si bien esta inespecificidad supone un gran inconveniente (supresión de respuestas beneficiosas, como aquellas contra agentes infecciosos), no es menos cierto que estas drogas resultan actualmente imprescindibles para controlar diversas enfermedades autoinmunes, oncológicas y evitar el rechazo de los órganos trasplantados.

Desde hace algunas décadas se ha desarrollado un número creciente de fármacos inmunosupresores, exis-

tiendo múltiples clasificaciones, siendo la más utilizada la que los agrupa según blanco de acción (Tabla 1).⁽¹⁾

A continuación se describirán los mecanismos de acción y reacciones adversas asociadas a los inmunosupresores más frecuentemente utilizados en nuestro país.

1) Inhibidores de factores de transcripción y proteínas asociadas: De este grupo, el fármaco mundialmente más utilizado es el corticoide.

a) Glucocorticoides: Los efectos antiinflamatorios de los corticoides fueron descubiertos por Hechs y cols. hace más de 50 años, al notar que los síntomas de la artritis reumatoide (AR) mejoraban durante el embarazo y, cuando ésta coexistía con un cuadro de ictericia, ambas situaciones eran caracterizadas por un incremento de los esteroides circulantes.⁽²⁾ Desde ese entonces los glucocorticoides son ampliamente utilizados en el tratamiento de variadas enfermedades inflamatorias e inmunológicas, constituyéndose en el medicamento universalmente indicado en los esquemas de primera línea para el manejo del rechazo agudo de órganos y en la enfermedad injerto contra huésped.^(1, 3)

TABLA 1.
CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES
INMUNOSUPRESORES SEGÚN SUS DISTINTOS SITIOS DE ACCIÓN.

Sitio de acción	Tipo de acción	Droga
Procesamiento del antígeno en la célula presentadora	Inhibidor	Deoxispergualina
Moléculas de adhesión	Inhibidor de la glicosidasa I	Castanospermina
Componentes moleculares de la activación intracelular	Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina Tacrolimus
	Inhibidores de la proteína TOR	Rapamicina
Factores de transcripción y proteínas asociadas	Inhibidores de NFκB	Corticoides Deoxispergualina
	Inhibidores de IκB	Corticoides
Síntesis de nucleótidos	Inhibidores de la síntesis de purinas	Azatioprina Micofenolato mofetil Mizoribina
	Inhibidores de la síntesis de pirimidinas	Brequinar sódico Leflunamida Malononitrilamidas
Interferencia de los ácidos nucleicos	Formación de puentes intra/intercatenarios	Ciclofosfamida
	Intercalado entre pares de bases	Antimaláricos

Mecanismo de acción: Los corticoides difunden fácilmente a través de la membrana plasmática, uniéndose a receptores específicos ubicados en el citoplasma celular. Éstos se encuentran normalmente unidos a proteínas chaperonas, como las de shock térmico (hsp90) y la FKbp, las cuales lo protegen y previenen su localización nuclear, ya que cubren los sitios necesarios para el transporte a través de la membrana nuclear. Una vez ocurrida la unión entre el corticoide y su receptor, cambios en la estructura de este último determinan la disociación de las chaperonas, con la consiguiente exposición de las señales de localización nuclear, lo que desencadena un rápido transporte del complejo al núcleo, lugar donde se une a secuencias específicas del DNA, conocidas como elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE). Específicamente, dos moléculas de receptores de corticoides unidas como homodímeros son las que se unen a las GRE y esto determina un aumento en la transcripción de genes (**trans-activación**).⁽³⁾

Muchos de los **genes** que son activados por los corticoides poseen **efectos anti-inflamatorios**, incluyéndose en este grupo la anexina-1 (lipocortina-1), el inhibidor de la leucoproteasa secretoria (SLPI), IL-10 y el inhibidor de NFκB (IκB-α). También inducen la síntesis de dos proteínas que afectan la traducción de señales, como son la GILZ (glucocorticoid induced leucine zipper protein), la que inhibe el factor NF-κB y AP-1, y MKP-1 (mitogen activated kinase phosphatase-1), que inhibe a la p28 MAP-

kinasa.⁽⁴⁻⁷⁾ Sin embargo, los mayores efectos relacionados con el control de la inflamación serían secundarios a la **inhibición de la síntesis de múltiples proteínas inflamatorias**, a través de la supresión de determinados genes, como los relacionados con la síntesis de quimioquinas, citoquinas, moléculas de adhesión celular (MAC), entre otras. Este proceso se conoce con el nombre de **trans-represión** (Tabla 2).

Algunos de los genes inhibidos por la acción de los corticoides han sido relacionados con los efectos adversos descritos para estos medicamentos (**cis-represión**); estos genes están involucrados en la regulación del eje hipotálamo-hipofisiario (pro-opiomelanocortina, factor liberador de corticotrofina), en el metabolismo óseo (osteocalcina) y en la estructura de la piel (keratina).⁽⁸⁾

Efectos celulares: Como se mencionó, los corticoides ejercen no sólo efectos anti-inflamatorios, sino también inmunomoduladores. Éstos incluyen la estabilización de la membrana lisosomal, la supresión de la síntesis de prostaglandinas, reducción de la liberación de bradikinina e histamina y la permeabilidad capilar.⁽⁹⁾ Además, reduce el número de células inflamatorias en los distintos tejidos, incluyendo eosinófilos, linfocitos T (LT), mastocitos y células dendríticas (DC).⁽³⁾ Lo anterior sería secundario a la supresión de la producción de factores quimiotácticos y MAC y a la inhibición de la supervivencia de estos tipos celulares.

TABLA 2.
EFFECTOS DE LOS CORTICOIDES EN LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA.
MAC: moléculas de adhesión celular

Activación de la transcripción (trans-activación)

- Anexina-1 (Lipocortina-1, inhibidor de la fosfolipasa A2)
- Receptor β2-adrenérgico
- Inhibidor de la leucoproteasa secretoria
- Clara cell protein (CC10, inhibidor de la fosfolipasa A2)
- Antagonista del receptor de IL-1
- IL-1 R2
- IκB-α
- GILZ
- MKP-1
- IL-10 (indirectamente)

Inhibición de la transcripción (trans-represión)

- Citoquinas: IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 18, TNF-α, GM-CSF, SCF.
- Quimioquinas: IL-8, RANTES, MIP-1 α, MCP-1, MCP-3, MCP-4 y eotaxina.
- MAC: ICAM-1, VCAM-1, selectina-E.
- Enzimas inflamatorias: INOS, COX-2, fosfolipasa A2 citoplasmática.
- Receptores inflamatorios
- Péptidos: endotelina-1

Efectos adversos: Son numerosos y bien conocidos. Los efectos metabólicos incluyen la diabetogénesis, secundaria a una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, redistribución de la grasa (desde una conformación ginecoide a una de tipo androide) y pérdida de las proteínas desde los músculos, determinando debilidad de tipo proximal. La retención de líquidos es consecuencia de la actividad mineralocorticoide, que determina además hipokalemia e hipertensión arterial. El uso prolongado suprime la actividad adrenal, pudiendo eventualmente desencadenar atrofia de las glándulas suprarrenales. Psicosis, cataratas, glaucoma, úlcera péptica, síndrome de Cushing, necrosis avascular de la cabeza femoral, osteoporosis y mala cicatrización son problemas frecuentes asociados al uso de estos fármacos.^(1, 2)

2) Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: En este grupo se incluyen los inhibidores de la síntesis de purinas y pirimidinas.

– **Inhibidores de la síntesis de purinas:** Los mayores representantes de éstos son la Azatioprina y el Micofenolato mofetil.

a) Azatioprina: Esta prodroga es un análogo de purina sintética derivado del 6-mercaptopurina (6-MP), molécula a la cual le fue unido un anillo imidazólico, con el objetivo de evitar su degradación metabólica.⁽²⁾ Por su favorable índice terapéutico en comparación con inmunosupresores tradicionales como 6-MP, metotrexato, 5-fluorouracil y actinomicina-C, la azatioprina (AZA) es utilizada como agente ahorrador de corticoides y también como monoterapia. Si bien las indicaciones de uso aprobadas por la FDA son la prevención del rechazo renal en pacientes trasplantados y la AR severa, refractaria a tratamiento, actualmente está siendo utilizada de forma exitosa en múltiples patologías, como las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), miastenia gravis, diferentes esquemas anti-neoplásicos y múltiples enfermedades autoinmunes (LES, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedad de Behçet) y dermatológicas (penfigoide, pénfigo, psoriasis).⁽¹⁰⁾

Farmacocinética y metabolización: El metabolismo de la AZA es bastante complejo. AZA es clivada rápidamente, de forma no enzimática, por componentes sulfhidrilos ubicuos (cisteína, glutatión, proteínas). El producto de este clivaje resulta en la formación de MP y derivados imidazólicos.

La MP resultante es metabolizada por tres enzimas diferentes: La **tiopurina s-metiltransferasa (TPTM)** y la **xantina oxidasa (XO)** determinan la producción de meta-

bolitos inactivos; la **hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT)** es la encargada de convertir la 6-MP en 6-tioinosina 5-monofosfato; sobre ésta actúa la TPTM, determinando la formación de metabolitos metilados, y la **iosina monofosfato deshidrogenasa (IMPD)**, vía crucial en la formación de nucleótidos activos de 6-tioguanina, ácido tiourico y 6-metil-MP.^(1, 10) Estos componentes son incorporados al DNA en estado de replicación, deteniéndose el proceso.

Mecanismo de acción: A pesar de los más de 50 años que este medicamento se utiliza en la práctica clínica, aún no es posible conocer completamente su mecanismo de acción.

El mecanismo más aceptado es la interrupción de la síntesis de ácidos nucleicos (DNA, RNA) y ciertas coenzimas, ya que AZA es considerada un **antagonista de las purinas endógenas**, siendo clásicamente descrito como una droga que interfiere de manera específica en el ciclo celular, considerándose un **inhibidor de la fase S**.⁽¹¹⁾

Es importante recordar que existen dos vías involucradas en la síntesis de purina: la vía de novo y la de salvataje. Los linfocitos carecen de esta segunda vía y sólo pueden sintetizar purinas de novo, lo que de alguna forma le otorga cierta especificidad de acción sobre este tipo celular a este medicamento ⁽¹²⁾ (Figura 1).

Específicamente, está bien demostrado que AZA altera la función de los LT, como algunos componentes esenciales de su activación (IL-2), siendo más selectiva para los LT que para los LB.^(1,13-15) La AZA y 6-MP determinan la **apoptosis de los LT**, secundario a la interacción inhibitoria de un metabolito de AZA, la 6-tioGTP con Rac-1, una proteína unidora de guanosin-trifosfato, involucrada en la vía de traducción de CD28.⁽¹⁰⁾ Esta interacción convierte la señal coestimuladora de CD28 en una señal apoptótica.⁽¹⁶⁾

Además de los efectos sobre la replicación del DNA, la AZA ha demostrado **reducir**, de manera reversible y dosis-dependiente, el **número de monocitos** circulantes,

Vía de síntesis de novo	Vía de síntesis de salvataje
Linfocitos	Fibroblastos Células musculares lisas Células endoteliales Células del epitelio intestinal
	Neuronas

Figura 1: Clasificación de los tipos celulares de acuerdo a la importancia relativa de la vía de síntesis de purina de novo versus la vía de salvataje.

con mínimos efectos sobre los neutrófilos;⁽¹⁷⁾ es capaz de alterar la **síntesis de inmunoglobulina G y M** (con una reducción promedio de 33% y 41%, respectivamente, en pacientes con AR);⁽¹⁸⁾ el uso prolongado **disminuye el número de células de Langerhans e impide las respuestas T-dependientes, alterando también la función de los LT supresores.**⁽¹⁹⁾

Efectos adversos: AZA es generalmente bien tolerada. Su principal efecto tóxico es la **mielosupresión** (anemia macrocítica, leucopenia y trombocitopenia), desapareciendo en su mayoría al reducir la dosis o suspender el tratamiento. Habitualmente existen manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos y dolor epigástrico. Menos frecuente es la aparición de estomatitis, diarrea, pancreatitis y toxicidad hepática. Sin embargo, ante síntomas severos, el fármaco debe ser inmediatamente suspendido, por el riesgo de estar frente a una reacción de hipersensibilidad. La hepatotoxicidad se describe de manera aislada; ocurre varias semanas después de iniciada la terapia. Los problemas dermatológicos son más frecuentes en pacientes trasplantados, destacando la alopecia, verrugas, herpes zóster, hiperpigmentación y neoplasias.^(10, 20)

b) Micofenolato mofetil: El micofenolato mofetil (MFM) se introdujo como agente inmunosupresor en la década de los 90, luego de múltiples ensayos destinados a descubrir un fármaco que pudiese lograr, por un lado, disminuir el porcentaje de rechazo de órganos y, por otro lado, un aceptable perfil de seguridad.

La FDA aprueba su uso en trasplante de corazón, riñón, hígado y páncreas, como también, en la prevención y tratamiento de la enfermedad injerto vs huésped en pacientes trasplantados de médula ósea.⁽²¹⁻²³⁾ Sin embargo, existen numerosos estudios que avalan su uso en nefritis lúpica,⁽²⁴⁻²⁶⁾ en la terapia de mantención de la granulomatosis de Wegener, poliarteritis microscópica, poli/dermatomiositis, artropatías inflamatorias y artritis psoriática.⁽²⁷⁻³²⁾

Mecanismo de acción: El MFM es una prodroga producida por varias especies de hongos del género *Penicillium*.⁽²¹⁾ A nivel hepático este fármaco es convertido mediante hidrólisis en su metabolito activo, el **ácido micofenólico**, el cual **inhibe** de forma no-competitiva y reversible la actividad de la **deshidrogenasa inosina-monofosfato (IMPDH)** tipo I y II, las cuales participa durante la **etapa S** del ciclo celular. La IMPDH tipo I predomina en células en reposo, mientras que la tipo II es inducida y expresada en células en activación. El ácido micofenólico inhibe preferencialmente la IMPDH tipo II.⁽³³⁾

Como se mencionó previamente, dado que la vía de salvataje de la síntesis de purina es bastante menos activa en los linfocitos, éstos dependen de la conversión de 5-fosforibosil 1-fosfato (PRPP) en inosina monofosfato (IMP) y luego en guanosina monofosfato (GMP) para sintetizar DNA. De manera somera, el IMP corresponde al punto de conjunción de ambas vías implicadas en la síntesis de purinas; la síntesis de novo implica la metabolización del IMP por la IMPDH, que lo convierte en GMP. Por su parte, la vía de salvataje implica que una guanina es convertida en GMP por acción de la hipoxantina-guanina fosforiltransferasa (HGPRTasa), lo cual finalmente permite la síntesis de DNA y RNA. El bloqueo de esta enzima determina la relativa selectividad del fármaco en frenar la proliferación linfocitaria.⁽⁷⁾

Efectos celulares

– **Disminución de la síntesis de citoquinas:** Chang y cols.^(34, 35) demostraron que a las 48 hrs post-estimulación MFM es capaz de inhibir la producción de IL-2, 3, 4, 5, 6, 10, INF- γ y TNF- α .

– **Depleción de monocitos y macrófagos:** Si bien el principal efecto de MFM es a nivel de linfocitos, también se evidencia una significativa depleción de los niveles de GTP en monocitos, lo que acelera la diferenciación de los pro-monocitos y aumenta la expresión del IL-1 Ra.⁽³⁶⁾

– **Alteración en la formación de anticuerpos:** *In vivo* se ha demostrado que este fármaco inhibe eficazmente la respuesta humoral primaria, sin afectar la secundaria.⁽³⁵⁾

– **Inducción de apoptosis en LT activados:** Como se mencionó, el principal modo de acción del MFM en los linfocitos es citoestático, pero también es capaz de inducir apoptosis de LT policlonales activados.⁽³⁷⁾ Se cree que la inducción de apoptosis es selectiva para linfocitos y la línea monocito-macrófágica, ya que el número de células apoptóticas en el epitelio tubular renal es menor que la producida por AZA, corticoides y ciclosporina.⁽³⁸⁾

– **Inhibición de la glicosilación y expresión de MAC:** La depleción de GTP mediada por MFM inhibe la transferencia de fucosa y manosa a las glicoproteínas, algunas de las cuales son MAC,⁽³³⁾ lo que determina una disminución de la expresión MAC, disminuyendo el reclutamiento de linfocitos y monocitos en los sitios de inflamación crónica.

– **Efectos sobre la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS):** La producción de esta enzima es regulada a nivel transcripcional y su actividad es controlada por la concentración de un cofactor (tetrahidrobiopterina), el cual deriva desde GTP. El óxido nítrico producido por la iNOS es una molécula altamente reactiva, con grandes efectos citotóxicos, contribuyendo al daño tisular. Azuma y cols. lograron demostrar que el MFM es capaz de disminuir la

actividad de esta enzima, disminuyendo de este modo el compromiso tisular.⁽³⁹⁾

– **Actividad antimicrobiana:** MFM no sólo es capaz de inhibir la IMPDH de eucariontes, sino también de procariontes;⁽⁴⁰⁾ de ahí su capacidad de inhibir débilmente la replicación bacteriana, teniendo una mayor actividad contra hongos y protozoos.

Efectos adversos: Uno de los más frecuentes, y muchas veces limitantes, son las alteraciones gastrointestinales (diarrea y dispepsia). Otros efectos secundarios son: mielosupresión (principalmente neutropenia, anemia leve), aumento de las infecciones virales (CMV y HSV) y por *Candida albicans*.^(1,41)

– **Inhibidores de la síntesis de pirimidinas:** El fármaco de este grupo más utilizado es la Leflunomida.

a) **Leflunomida:** Históricamente, los agentes indicados tanto en trasplantados y enfermos reumatológicos han sido utilizados y aprobados primero para uso en pacientes trasplantados y recién, años más tarde, para enfermedades autoinmunes, siendo una excepción la Leflunomida.

Es comúnmente indicada en AR, estando aprobada desde el año 1998 por la FDA. Últimamente también se ha demostrado efectividad en LES,^(42, 43) nefritis túbulo-intersticial, trasplante renal y hepático.⁽⁴⁴⁾

Mecanismo de acción: Leflunomida, un derivado isoxazol, es un inhibidor competitivo de la **deshidrogenasa dihidro-ototate (DHODH)**, enzima limitante en la síntesis de pirimidinas, por lo que es capaz de **bloquear la transición de la fase G1 a la S**, con el consecuente efecto antiproliferativo.^(41, 45)

De manera similar a lo que ocurre en la síntesis de purina, los LT en reposo son capaces de derivar la síntesis de pirimidinas a la vía de salvataje; sin embargo, los LT activados dependen totalmente de la síntesis de novo de éstas.⁽⁴⁶⁾

Efectos celulares: Se describe que altas concentraciones de Leflunomida tienen la capacidad de modular la transcripción del factor NFκB, inhibir distintas tirosin-kinasas (Jak1 y Jak3), disminuir la expresión de receptores de factores de crecimiento, de IL-2 y 6, metaloproteinasas y prostaglandina E2.⁽⁴⁷⁾ También se ha observado un aumento en la síntesis de TGF-β.

Efectos adversos: Las reacciones severas más importantes son las hepáticas. Aproximadamente un 5% de los pacientes presentan elevación de los niveles de transaminasas (generalmente no alcanzan a duplicar el valor basal), revirtiendo al suspender el fármaco.⁽⁴⁸⁾ Sin embargo, se han

reportado fallecimientos secundarios a insuficiencia hepática por Leflunomida; la combinación de ésta con Metotrexato incrementa la posibilidad de hepatotoxicidad.^(49,50)

Se describe en la práctica clínica baja de peso de hasta un 20% del peso corporal basal, generalmente en ausencia de síntomas gastrointestinales asociados, desconociéndose el mecanismo.⁽⁵¹⁾ Sin embargo, ésta rara vez obliga a suspender la terapia.

Alopecia reversible se presenta en cerca del 10% de los pacientes. Existen reportes aislados que implican a este fármaco con neuropatía periférica, pancitopenia y neumonía intersticial.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾

3) Inhibidores de componentes moleculares de la activación intracelular: Este grupo de fármacos está compuesto por los Inhibidores de la Calcineurina y de la proteína TOR.

– **Inhibidores de la Calcineurina**

a) **Ciclosporina A (CsA):** Se obtiene a partir del hongo *Hypocladium inflatum gams* y se introdujo como inmunosupresor a principio de la década de los 80. Desde que Borel y cols.^(55, 56) reportaran su actividad inmunosupresora, en el año 1976, ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento del rechazo a trasplantes y enfermedad injerto vs huésped. Posteriormente se introdujo como droga modificadora de la evolución de diferentes enfermedades reumatológicas, como en la AR, nefritis lúpica membranosa, esclerodermia difusa, vasculitis como la granulomatosis de Wegener y la enfermedad de Kawasaki refractaria.⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾

Mecanismo de acción: Recordemos que existen múltiples vías de señalización, las cuales convergen en los LT con el fin de generar factores de transcripción que estimulen la expresión de varios genes. La vía calcio-calcineurina activa al factor NF-AT y las vías Ras y Rac generan los dos componentes de AP-1. Se conoce menos respecto al nexo de unión entre las señales emitidas por el TCR y la activación de NFκB. La proteína kinasa C (PKC) tiene una función importante en la activación del LT, pero no está claro qué factores de transcripción induce. Estos factores de transcripción actúan de forma coordinada para regular la expresión génica.

Más específicamente, la activación del TCR con un antígeno específico induce la elevación de la concentración intracelular de Ca²⁺, con la consecuente activación de la Calmodulina. Ésta interactúa con la Calcineurina (CnA), liberando el dominio autoinhibitorio de CnA, desencadenando su acción como fosfatasa. CnA desfosforila los miembros de la familia NF-AT, permitiendo la

traslocación al núcleo celular, activando la transcripción y expresión de genes, como los de la IL-2, 3, 4, INF- γ , TNF- α y CD40-ligando.^(62, 63)

Los primeros estudios biológicos revelaron que la CsA inhibía la activación de los LT, bloqueando la transcripción de distintas citoquinas, como la IL-2 y 4.⁽⁵⁵⁾ Posteriormente se logró evidenciar que, para lograrlo, la CsA se une con alta afinidad a las ciclofilinas citoplasmáticas, especialmente a la **ciclofilina A** (la más abundante de las presentes en los LT), asociándose el complejo CsA-ciclofilina con otra proteína citosólica, la **Calcineurina**. Ésta es constituida por dos subunidades, una catalítica (calcineurina A, CnA) y una regulatoria (calcineurina B, CnB), siendo rigurosamente regulada por el complejo **Ca⁺²-Calmodulina**.

Es así como el complejo ciclofilina-CsA se une directamente a la CnA, inhibiendo la desfosforilación de NF-AT, con la consecuente inhibición de la expresión de estas citoquinas.⁽⁵⁵⁾

Como ya se mencionó, la transcripción del gen de la IL-2 requiere la interacción cooperativa de varios factores de transcripción, incluyendo AP-1 y NF κ B, además del NF-AT, lo que implica la existencia de otros blancos de acción de CsA. Actualmente existe evidencia que avala el bloqueo ejercido por esta droga sobre p38 y JNK (pertenecientes a la vía de las MAP-quinasas), las que en conjunto con ERK determinan la activación de AP-1.⁽⁶⁴⁾

Efectos adversos: Muchos de los efectos adversos son dosis-dependientes y se relacionan con el lugar donde las concentraciones de Calcineurina son mayores, asociándose a **nefro** y **neurotoxicidad**.⁽⁶⁵⁾

La CsA puede producir una nefropatía túbulo-intersticial aguda, que en algunos casos conduce a insuficiencia renal aguda, caracterizándose por elevación de la creatinina sérica, generalmente con diuresis conservada, lo que hace perentoria la necesidad de vigilar la función renal. La nefrotoxicidad crónica se asocia a ciclosporinemia elevada, que da lugar a un deterioro prolongado de la función renal. Ésta es irreversible, se caracteriza por fibrosis intersticial y cambios obliterantes de las arteriolas (por engrosamiento a la íntima) y ocurre principalmente en pacientes hipertensos, con lesión renal previa o que estén recibiendo otros fármacos nefrotóxicos. Esta complicación es de intensidad, incidencia y velocidad de desarrollo variable. Se puede mantener una función renal estable disminuyendo la ciclosporinemia; sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes puede requerir diálisis. El compromiso renal secundario determina que ésta no sea una droga adecuada para el uso en trasplantados renales.⁽¹⁾

Por otro lado, la toxicidad sobre el SNC puede ocasionar convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Se

asocian también a ciclosporinemia elevada, siendo una complicación poco común. Otros trastornos neurológicos que se presentan con mayor frecuencia son: temblores, parestesias y cefalea, los que mejoran al reducir la dosis.

Otras complicaciones habituales son la hipertensión arterial (HTA), hiperuricemia, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertricosis, hiperplasia gingival, toxicidad hepática y acidosis metabólica. La mayoría de ellas son leves y reversibles si se disminuye la dosis de CsA. La HTA es una complicación frecuente y sería secundaria al aumento de la producción de tromboxano A2, con el consecuente aumento de la resistencia vascular de la arteriola aferente desencadenada por la CsA. La disminución de la dosis facilita el control de la presión arterial (PA). Los antagonistas del calcio son los fármacos de elección para su manejo, ya que disminuyen la vasoconstricción periférica y renal mediada por el tromboxano A2.

b) Tacrolimus: Este fármaco fue descubierto en el año 1984 y se conoce también con el nombre de FK506. Corresponde a un macrólido que se obtiene de la fermentación del hongo *Streptomyces tsukubaensis*.⁽⁶⁹⁾

La FDA aprueba su utilización en pacientes con trasplantes renales y hepáticos, así como en la fase de inducción de los de corazón, pulmón y páncreas.⁽⁷⁰⁻⁷³⁾ Si bien no existen muchos reportes que avalen su uso en enfermedades reumatológicas, existen algunos estudios en curso para el manejo de AR refractaria,⁽⁷⁴⁾ LES,⁽⁷⁵⁾ esclerodermia,⁽⁷⁶⁾ enfermedad de Behçet y gota poliarticular severa.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

Mecanismo de acción: Éste es muy similar a la CsA, ya que inhibe la activación de los LT mediante el bloqueo de la síntesis de IL-2; sin embargo, su estructura química es distinta. Tacrolimus forma un complejo con una proteína citoplasmática, la **proteína unidora de FK506-12 (FKBP12)**,⁽⁸⁰⁾ inhibiendo finalmente a la Calcineurina. Lo anterior origina el **bloqueo de la desfosforilación de NF-AT** y su traslocación al núcleo y el bloqueo del factor de transcripción Jun. Además, al igual que la CsA, inhibe la traslocación al núcleo de NF- κ B, con las consecuencias descritas previamente.⁽⁶⁹⁾

Efectos adversos: Los efectos tóxicos relacionados con el Tacrolimus son similares a los asociados a la CsA, aunque con algunas particularidades. Los efectos principales son la nefro/neurotoxicidad y la hiperglicemia.

La incidencia de insuficiencia renal aguda es parecida a la originada por CsA, ya que Tacrolimus aumenta las resistencias vasculares, disminuyendo la filtración glomerular y el flujo renal. Los efectos a largo plazo sobre el riñón no se conocen bien, aunque se ha visto que este

deterioro de la función renal mejora a lo largo del tiempo sin interrumpir el tratamiento.

La **neurotoxicidad** puede presentarse en formas graves, como mutismo akinético, afasia de expresión, convulsiones, confusión, psicosis, encefalopatía, ceguera cortical y coma; sin embargo, tiene una muy baja incidencia, aunque mucho mayor que cuando se usa CsA. Otras formas más leves son el temblor, cefalea, trastornos del sueño, mareo y disestesias. La mayoría de estas alteraciones revierten al reducir la dosis de Tacrolimus.

La HTA, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hirsutismo, hiperplasia gingival y la ginecomastia son mucho menos frecuentes con Tacrolimus que con CsA. Sin embargo, el Tacrolimus es **más diabotogénico**, probablemente por originar resistencia tisular a la insulina e inhibición de la liberación de la misma.

Entre los efectos indeseables más leves y habituales destacan los trastornos gastrointestinales, tales como náuseas, diarrea y anorexia.^(1, 69, 81)

– Inhibidores de la proteína TOR

c) Sirolimus: La Rapamicina (sirolimus) es un macrólido lipofílico obtenido del hongo *Streptomyces hygroscopicus*, de reciente incorporación en la práctica clínica y que posee muchas similitudes estructurales con el Tacrolimus.

Está aprobada por la FDA para profilaxis y tratamiento de rechazo de trasplante de corazón, pulmón, páncreas e hígado.⁽⁸³⁻⁸⁶⁾ Escasos reportes existen de uso en enfermedades reumatológicas; sin embargo, ha sido implicada como causal de vasculitis leucocitoclástica.⁽⁸⁷⁾

Mecanismo de acción: Sirolimus se une también a FKBP12, pero, a diferencia de Tacrolimus, no inhibe la actividad de la Calcineurina. De hecho, el complejo Sirolimus-FKBP12 es un **inhibidor altamente específico de la proteína TOR**,⁽⁸⁸⁾ una fosfatidilinositol-3-quinasa necesaria para la activación y subsecuente síntesis de p70^{s6k}, una enzima que es crítica en la activación de la proteína ribosomal S6.⁽⁸⁹⁾

La inhibición de TOR previene la actividad de la quinasa p34^{cdc2}, la que forma un complejo con la ciclina E, previniendo la eliminación de p27^{k1p}, un factor regulador negativo de las quinasas ciclina-dependientes (cdks), y de la proteína unidora del factor de iniciación eucarionte (eIF-4F), la cual es necesaria para la traslación proteica.⁽⁶³⁾ Como resultado de estas actividades, Sirolimus **inhibe la progresión de los LT desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular.**

Efectos adversos: Éstos han sido bien categorizados y se dividen en metabólicos, hematológicos, derma-

tológicos y relacionados con la inhibición de factores de crecimiento.^(90, 91) Los principales efectos adversos son la dislipidemia mixta, pancitopenia (trombocitopenia es lo más frecuente) y ligeras alteraciones en las enzimas hepáticas. Éstos dependen de la dosis y, normalmente, pueden controlarse con la reducción de la misma. La neumonía intersticial es un problema creciente, que cede al suspender el medicamento.⁽⁹²⁾

Se ha reportado que más del 20% de los pacientes que recibieron terapia combinada con Sirolimus y CsA presentaron taquicardia, hipotensión, parestesias, astenia, fiebre, dolor abdominal, diarrea, prurito, anemia, trombocitopenia, edema periférico, artralgias y aumento de peso. A nivel humoral se observan hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipocalcemia, aumento de las enzimas hepáticas (GOT, GPT), hiperazoemia, hiperkalemia, lo anterior secundario al efecto sinérgico que existe entre ambas drogas (la combinación produce un efecto inhibitorio mil veces superior a cada una por separado).⁽⁹³⁾

4) Interferencia de los ácidos nucleicos: A este grupo pertenecen la Ciclofosfamida y los Antimaláricos, fármacos que interfieren los ácidos nucleicos ya formados.

a) Ciclofosfamida: Es el agente alquilante derivado de la mostaza nitrogenada más utilizado en la actualidad. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de múltiples neoplasias, destacando la leucemia linfoblástica y no linfoblástica aguda, la granulocítica crónica, linfoma Hodgkin y no-Hodgkin, mieloma múltiple, tumores de células germinales, cáncer de mama, pulmón y cuello uterino, timoma, micosis fungoide y enfermedades autoinmunes severas, como el LES (nefritis), granulomatosis de Wegener, otras vasculitis, polimiositis y esclerosis múltiple.⁽⁹⁴⁾

Mecanismo de acción: *In vitro* este fármaco no posee actividad contra células cancerosas, lo que sí sucede al metabolizarse a nivel hepático por la citocromo P450, generando **4-hidroxíciclofosfamida**, el cual tiende a interconvertirse espontáneamente con la **Aldofosfamida**; ambos metabolitos difunden pasivamente fuera del hepatocito, ingresando a otros tipos celulares. La Aldofosfamida sufre posteriormente varias reacciones de eliminación, una de ellas origina **mostaza fosforamida (PM)** y **acroleína** (metabolito asociado con la toxicidad vesical).

La PM es el metabolito implicado en el *crosslinking* con el DNA, condicionando la muerte celular. Su acción citotóxica se debe principalmente al **entrecruzamiento de las cadenas de DNA y RNA** (generación de enlaces intra/intercatenarios), así como a la **inhibición de la síntesis de proteínas.**

Otra ruta de detoxificación es la oxidación de la Aldofosfamida, con generación de Carboxifosfamida inactiva. Múltiples metabolitos de la Ciclofosfamida pueden reaccionar con glutatión, resultando en la formación de varios conjugados en diferentes puntos de la vía metabólica.^(83, 94)

Efectos adversos: Muchos son inevitables y representan el mecanismo de acción de esta droga. Sin embargo, algunos de ellos, como la leuco y trombocitopenia, se utilizan actualmente como parámetro de dosificación individual del medicamento.⁽⁹⁴⁾

Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, vómitos, supresión ovárica (amenorrea) y esterilidad (atrofia testicular), mielosupresión (leucopenia) e infecciones, generalmente asintomática (menos frecuentemente con fiebre, calofríos, CEG).

Una marcada leucopenia ocurre generalmente entre el séptimo y el duodécimo día posterior a su administración, con recuperación entre los días 17 y 21.

Dosis altas o una terapia prolongada se asocia con cardiotoxicidad (miopericarditis aguda), cistitis hemorrágica y no hemorrágica, hiperuricemia, nefropatía por ácido úrico, nefrotoxicidad, neumonía o fibrosis pulmonar intersticial.

La acroleína es un metabolito que genera toxicidad vesical y cistitis hemorrágica. Deben indicarse al menos dos litros de agua/día para eliminar el metabolito y prevenir el daño. Cuando se indica en pulsos, puede adicionarse a la hidratación parenteral MESNA (Mercaptoetil sulfonato sódico), disminuyendo aún más la probabilidad de toxicidad vesical.

b) Antimaláricos: Estos fármacos, como su nombre lo indica, se desarrollaron inicialmente para el tratamiento del paludismo, incorporándose posteriormente en la terapia de patologías autoinmunes. Existen actualmente sólo tres en uso: Quinacrina, Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ), siendo esta última la más ampliamente utilizada en nuestro país.

Desde 1930 han probado ser efectivos en el manejo del LES (manifestaciones cutáneas, artralgias, pleuritis, pericarditis leve), síndrome de Sjögren, mesenquimopatía indiferenciada, psoriasis, sarcoidosis, porfiria cutánea tarda, etc.⁽⁹⁵⁾

Mecanismo de acción: La CQ e HCQ son bases débiles que atraviesan fácilmente la membrana celular.⁽⁹⁶⁾ Una vez adentro, estos fármacos son protonados y atrapados dentro de las vesículas ácidas. Recordemos que estas vesículas se presentan en mayor número en las células fagocíticas y macrófagos,⁽⁹⁷⁾ lo que determina principalmente alteraciones funcionales en estos tipos celulares, con disminución de la quimiotaxis y fagocitosis.⁽⁹⁶⁾

El incremento del pH lisosomal, secundario a la retención de los antimaláricos, **altera la presentación de autoantígenos en las moléculas MHC-II**, ya que disminuye selectivamente la carga de estos péptidos. Sin la interacción entre las CPA y los LT, existe una **disminución de la transcripción de genes** que codifican para distintas citoquinas, como la IL-1, IL-6 y TNF- α , además de los reactantes de fase aguda,⁽⁹⁸⁾ disminuyendo la inflamación.

In vitro, la CQ puede **inhibir la actividad de los NK y la producción de IL-2 por LT**, disminuyendo además los niveles de complejos inmunes circulantes.⁽⁹⁹⁾ Se ha demostrado que inhibe la fosfolipasa A₂ y C, la síntesis de leucotrienos, prostaglandinas y bradiquininas.⁽⁹⁸⁾

Directamente a nivel celular, los antimaláricos tienen efectos sobre el DNA, ya que se intercalan entre pares de bases adyacentes, estabilizándolo, inhibiendo su denaturación por calor, la despolimerización enzimática, la transcripción de RNA y la traslocación.⁽¹⁰⁰⁾

Además de los efectos antiinflamatorios, estas drogas poseen efectos anestésicos, secundario a su reconocido papel de estabilizadores de membranas (tanto de la membrana plasmática como la de los distintos organelos). Lo anterior se logra compitiendo con los sitios de unión del calcio y determina la reducción de la duración y amplitud de los potenciales de acción de membrana, lo que provoca analgesia.⁽⁹⁵⁾

Otros efectos asociados son: efecto hipoglicémico (secundario a la degradación de la insulina), antihiperlipidémico (aumento de los receptores para LDL) y antiagregante plaquetario.⁽⁹⁵⁾

Efectos adversos: Entre el 10%-20% de los pacientes presentan manifestaciones gastrointestinales, como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o baja de peso, que desaparecen al reducir la dosis. Las primeras semanas suelen observarse síntomas músculo-esqueléticos tipo influenza, que desaparecen de manera espontánea 1-2 semanas post-inicio de la terapia y no requiere la suspensión de ésta.⁽⁹⁵⁾

Los antimaláricos poseen gran afinidad con la melanina, describiéndose que entre 10%-25% de los pacientes con uso prolongado del fármaco presentan pigmentación azulosa de la cara, paladar duro, cuello, extremidades inferiores y/o antebrazos. La raíz del cabello, las cejas y pestañas se tornan grises y los lechos ungueales pueden presentar líneas transversales o hiperpigmentación difusa.⁽⁹⁵⁾

Un 3% de los pacientes presentan otros síntomas cutáneos, como prurito, dermatitis exfoliativa, alopecia, fotosensibilidad, eritrodermia y erupciones liquenoides.⁽⁹⁵⁾

Menos frecuente es el compromiso del SNC (psicosis, convulsiones e hiperexcitabilidad), toxicidad hema-

tológica (hemólisis por déficit de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y agranulocitosis) y ocular (depósitos de fármaco en la córnea, epitelio pigmentario de la retina o macuropatía).⁽⁹⁵⁾

5) Metotrexato (MTX): Este conocido inmunosupresor fue inicialmente utilizado sólo como antineoplásico; recién en 1985 se demostró que bajas dosis de MTX eran efectivas para el manejo de la AR, determinando un cambio dramático en la evolución de esta enfermedad.^(101, 102) De hecho, MTX no es menos efectivo que las terapias con anti-TNF en lograr la mejoría del cuadro inflamatorio.⁽¹⁰³⁾ Actualmente es el tratamiento de primera elección en AR, la artritis crónica juvenil y psoriática; últimamente es utilizado, además, en cirrosis biliar primaria, asma intrínseca, polimiositis y síndrome de Reiter, además de la profilaxis de la enfermedad injerto versus huésped.^(101, 104)

Mecanismo de acción: El transporte del folato y fármacos estructuralmente análogos a éste, como el MTX, ocurre por dos mecanismos diferentes; ambos implican un transporte activo a través de la membrana celular. El mecanismo más relevante está asociado a una proteína unidora de folato asociada a la membrana (FBP), la cual posee alta afinidad por los folatos y sus derivados. Se expresa en múltiples líneas celulares y su concentración se incrementa cuando las células están adaptadas a bajas concentraciones de folato.⁽¹⁰¹⁾

Cuando existen altas concentraciones, el MTX difunde de manera pasiva y/o utilizando un transportador de baja afinidad. La difusión pasiva es la más importante en las células mutagénicas, dado que éstas no expresan el transportador de alta afinidad.⁽¹⁰¹⁾

Una vez en el intracelular, el MTX es convertido a **poliglutamatos**,^(101, 103) los cuales son metabolitos de larga vida media, que retienen algunas de las propiedades antifolatos y juegan un papel preponderante en la citotoxicidad y selectividad de esta droga.

El mayor target del MTX es la enzima **dihidrofolato reductasa (DHDR)**, la cual es inhibida por la acción de los poliglutamatos, los que también poseen actividad inhibitoria sobre otras enzimas folato-dependientes, como la timidilato sintetasa (TS), 5-amino-imidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (AICAR), entre otras.⁽¹⁰¹⁾ Lo anterior determina la acumulación de dihidrofolato y la depleción del folato celular, con cese de la síntesis de bases purínicas y pirimidínicas, esenciales para la proliferación celular.⁽¹⁰⁴⁾

Efectos celulares

– MTX induce muerte por **apoptosis en LTCD4, CD8**

y **LB activados efectores y de memoria**, pero no sobre los que se encuentran en reposo, lo cual estaría mediado por mecanismos fas-independientes.⁽¹⁰⁴⁾

– La inhibición de la AICAR-formiltransferasa por el MTX determina la **acumulación de adenosina**, que finalmente incrementa los niveles intracelulares de AMPc, el que produce **efectos antiinflamatorios**, como la disminución de la secreción de TNF- α , INF- γ , IL-2, IL-6 e **inhibición de la fagocitosis** (adenosina inhibe la liberación de distintos factores quimiotácticos, como C5a, N-formil-leucil-fenilalanina, etc.).^(102, 104) Adenosina modula la expresión de **MAC**, como la L-selectina, β_2 -integrina y CD11b/CD18, disminuyendo la infiltración neutrofílica;⁽¹⁰²⁾ también inhibe la producción de óxido nítrico y a la iNOS a nivel de los macrófagos.^(102, 104-5)

– También existe **reducción** de la producción de **citoquinas proinflamatorias**, con disminución de la expresión de genes relacionada con las citoquinas tipo Th1 e incrementos de los Th2.⁽¹⁰⁴⁾

– Existiría un efecto indirecto de este fármaco sobre la lipo y ciclooxigenasa, con **disminución** de la producción de **prostaglandina E2 y leucotrieno B4**.^(102, 104)

Efectos adversos: Los que se presentan con mayor frecuencia son las úlceras orales, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden estar acompañadas de cefalea y somnolencia. En ocasiones se observa una elevación de las enzimas hepáticas, por lo que se aconseja su monitorización. Con menor frecuencia se describen mielosupresión, neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis y cirrosis hepática.

Se observa una menor frecuencia de efectos adversos y abandono de tratamiento al adicionar ácido fólico o polínico, sin una disminución en la eficacia clínica.^(101, 104)

6) Agentes biológicos: Con el conocimiento cada vez más acabado de la inmunopatogenia de las distintas enfermedades reumatológicas, ha sido posible el nacimiento de una nueva forma de terapia, cada vez más específica y destinada a no sólo manejar la sintomatología, sino modificar la evolución natural de la enfermedad, mejorando la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes. Si bien la gran mayoría de los estudios han sido desarrollados en pacientes con AR, estos agentes también han comenzado a utilizarse en el tratamiento de otras patologías, como la enfermedad de Crohn, espondiloartritis anquilosante, psoriasis, DM-1, entre otras.

A continuación se describirán brevemente los agentes más utilizados actualmente.

– **Antagonistas del TNF- α :** Esta citoquina es liberada desde monocitos, macrófagos y LT. Es capaz de

promover gran respuesta inflamatoria, punto central en la patogénesis de la AR. Diversos agentes biológicos tienen como blanco esta citoquina.

a) Etanercept: Corresponde a una proteína de fusión, que combina la porción de unión (paratopo) del receptor humano tipo 2 de TNF (TNFR2) con la región Fc de la IgG1 humana. A diferencia del TNFR1, el TNFR2 es un receptor de membrana constitutivo presente en todos los tipos celulares, salvo en LT en reposo y hematíes, que además puede ser inducido por sobreestimulación. Posee capacidad de unión a TNF- α y β .^(46, 105)

Su uso está aprobado en AR y artritis psoriática resistente a la terapia convencional, artritis juvenil poliarticular y espondiloartritis anquilosante.^(105, 106)

b) Infliximab: Anticuerpo recombinante quimérico que contiene secuencias derivadas de la región Fc de la IgG1 humana y regiones variables de ratón. Se une con alta afinidad al TNF- α soluble y unido a la membrana, impidiendo la unión de ésta con su receptor. Infliximab determina la muerte de células que expresan TNF- α a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos y dependiente de C'.^(46, 106)

Fue el primer agente biológico aprobado para utilizar en enfermedad de Crohn, además de estar ampliamente indicado en AR resistente y recientemente en espondiloartritis anquilosante.⁽¹⁰⁵⁾

c) Adalimumab: Corresponde a un anticuerpo monoclonal recombinante tipo IgG1 completamente humano, que se une específicamente y con alta afinidad al TNF- α , impidiendo la unión de éste a su receptor y lisando las células que lo expresan en su membrana.

Aprobado exclusivamente para el manejo de la AR moderada-severa.^(46, 105)

Efectos adversos: Los tres fármacos previamente descritos presentan similares reacciones adversas, entre las que destacan las infecciones (incluyendo TBC e infecciones oportunistas), enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple) y autoinmunes (LES, vasculitis), falla cardíaca congestiva, enfermedades hepáticas, cáncer, anormalidades hematológicas (anemia aplásica y linfoma) y reacciones relacionadas con la administración del agente.^(46, 105) Se describe también formación de anticuerpos neutralizantes (anti-agente) y no neutralizantes (ANA, anti-DNA). Para prevenir la aparición de los primeros, se recomienda el uso previo al inicio de la terapia biológica de otros inmunosupresores, los que además mejoran la duración de la respuesta terapéutica.⁽¹⁰⁵⁾

– **Antagonista de la IL-1:** Esta IL es producida por monocitos, macrófagos y algunas células sinoviales y posee efectos inflamatorios relacionados con la inducción de la síntesis de IL-6 y COX-2. Su acción es regulada por un antagonista específico del receptor de IL-1 (IL1Ra). En contraste con el TNF- α , que se encuentra predominantemente en las etapas iniciales de la AR, la IL-1 es detectada tiempo después del inicio de la enfermedad, por lo cual se justifica el uso de agentes bloqueadores de IL-1 en todas las etapas de la AR.⁽¹⁰⁶⁾

a) Anakinra: Es el primer agente biológico que ha sido desarrollado específicamente con un receptor antagonista de la IL-1, siendo derivado de IL-1Ra endógeno. Anakinra bloquea la actividad de la IL-1 en la membrana sinovial, reduciendo la inflamación y el proceso destructivo asociado a la AR. Compite por la unión al IL-1RI con la IL-1 α y con la IL-1 β .⁽¹⁰⁷⁾

Efectos adversos: En el 50%-80% de los pacientes se presenta irritación en el sitio de inyección, generalmente de leve cuantía, y se resuelve dentro de pocas semanas. El riesgo de infecciones bacterianas se encuentra aumentado. Casos aislados de neutropenia y trombocitopenia reversible también han sido descritos.⁽⁴⁶⁾

– **Anticuerpos ANTI-CD20:** La molécula CD20 es una proteína hidrofóbica transmembrana, que se expresa en los linfocitos pre-B y LB maduros, además de la mayoría de los linfomas no-Hodgkin de células B. Regula los primeros pasos de la activación del ciclo celular y diferenciación, actuando además como canal de calcio. No existe libre en circulación, por lo que una droga que reaccione con CD20 no será neutralizante hasta que se une a la célula target.⁽¹⁰⁸⁾

a) Rituximab: Es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) que reacciona con la molécula CD20. Está formado por la región constante de la cadena kappa humana y la región variable murina de la cadena liviana y pesada. La región constante de la cadena pesada pertenece a la IgG1.^(108, 109)

Su uso está aprobado por la FDA en el tratamiento de linfoma de células B (refractario y/o recaídas); sin embargo, existe evidencia creciente que respalda su utilidad en AR y LES, existiendo reportes aislados en el manejo de la crioglobulinemia mixta tipo II, dermatomiositis, granulomatosis de Wegener y pénfigo vulgar refractario.^(109, 110)

Mecanismo de acción: Tres diferentes mecanismos han sido propuestos para la eliminación de los LB, los que incluyen la citotoxicidad mediada por anticuerpos, por

complemento y la estimulación de la vía de la apoptosis, lo que determina un rápido descenso de los LB circulantes y con esto de la producción de autoanticuerpos.⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾

Reacciones adversas: La fiebre constituye la reacción adversa más frecuente (43%), que puede estar acompañada de calofríos, hipotensión ortostática (10%) y broncoespasmo (8%). Otros efectos incluyen trombocitopenia, anemia, neutropenia, depleción de células B y aumento de la susceptibilidad a infecciones por agentes no oportunistas. Las reacciones adversas relacionadas con la administración parenteral son náuseas, urticaria o exantema, fatiga, cefalea, prurito, broncoespasmo, disnea, angioedema, rinitis, vómitos, hipotensión transitoria, rubor, arritmia. Con menor frecuencia se registraron exacerbación de trastornos cardíacos preexistentes como angina e insuficiencia cardíaca. Estos efectos se observan dentro de las dos horas de realizada la infusión parenteral y desaparecen al descender la velocidad de infusión, disminuyendo con las infusiones posteriores.⁽¹⁰⁸⁻¹⁰⁹⁾

USO DE DROGAS INMUNOSUPRESORAS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Como ya es conocido, muchas de las enfermedades reumatológicas se presentan por primera vez durante el embarazo, requiriendo en la mayoría de los casos el inicio de terapia farmacológica para su control. En la Tabla 3 se resumen las indicaciones y efectos fetales de los fármacos más usados en Chile.⁽⁴¹⁾

En la Tabla 4 se comparan los fármacos inmunosupresores más utilizados en Chile, en relación a su potencia inmunosupresora como a los efectos adversos con ellos relacionados.

Entre los diversos efectos adversos inducidos por los inmunosupresores, la patología oncológica representa una de las mayores causas de morbimortalidad. Si bien en pacientes trasplantados es un riesgo que vale la pena correr, el creciente uso de estos fármacos en pacientes no trasplantados requiere de una minuciosa evaluación de beneficios y riesgos previa prescripción de éstos.⁽¹¹¹⁾

Cáncer en pacientes trasplantados: El riesgo estimado y tipo de cáncer varían entre los distintos estudios, reflejando las diferencias geográficas, distintos regímenes inmunosupresores, uso de terapias profilácticas antivirales, órgano trasplantado y tiempo de seguimiento. Los fármacos más implicados son aquellos que provocan una intensa inmunosupresión, destacando en este grupo el Tacrolimus y el OKT3.⁽¹¹¹⁾

Las patologías más frecuentes son: cáncer de piel (tipo escamoso) y labios, desórdenes linfoproliferativos (linfoma no-Hodgkin) y sarcoma de Kaposi (en población mediterránea).⁽¹¹¹⁾

Cáncer en pacientes no trasplantados: Se ha logrado demostrar en estos pacientes que:

- AZA se asocia con un bajo riesgo de cáncer.
- Ciclofosfamida se relaciona con un aumento importante del riesgo de cáncer vesical, cutáneo y linfoproliferativo. Estos hallazgos no se presentan en pacientes lúdicos.⁽¹¹¹⁾
- CsA se asocia con un incremento en el riesgo de padecer desórdenes linfoproliferativos en pacientes con AR.⁽¹¹¹⁾
- MXT se asocia con aumento en el riesgo de neoplasias hematológicas, destacando entre ellas el linfoma no-Hodgkin y el mieloma múltiple.⁽¹¹¹⁾
- Infliximab y Etanercept no han sido asociados con mayor incidencia de neoplasias; sin embargo, aún faltan estudios de largo plazo.

CONCLUSIONES

El descubrimiento en las últimas décadas de nuevos agentes inmunosupresores, cada vez más potentes y específicos, ha permitido la expansión y el progreso de la medicina del trasplante, así como también se ha logrado un mejor control y, con esto, una mejor calidad de vida de los pacientes con enfermedades reumatológicas.

Actualmente, el médico posee un gran arsenal de drogas, con diversos mecanismos de acción e indicaciones, no existiendo, lamentablemente, un criterio único de indicación, por lo que se debe siempre sopesar los riesgos asociados a una determinada terapia en relación a los beneficios esperados. Es así como el efecto beneficioso de prevenir el desarrollo del rechazo y el curso natural de la enfermedad se ve contrarrestado por los múltiples y potencialmente graves efectos secundarios asociados a estos medicamentos. La dosis excesiva de inmunosupresores conlleva la aparición de infecciones oportunistas y el desarrollo de neoplasias malignas. La toxicidad directa que se deriva de los mismos constituye uno de los mayores problemas que afectan a la supervivencia y a la calidad de vida del paciente; conduce a graves patologías, como la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal irreversible y la pérdida de masa ósea.

Es de esperar que en los próximos años continúen apareciendo nuevas drogas inmunosupresoras, más específicas y ojalá al alcance de todos los pacientes.

TABLA 3.
USO DE DROGAS INMUNOSUPRESORAS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.
RCIU: restricción del crecimiento intrauterina

Droga	Categoría FDA	Efectos fetales	Uso en lactancia	Recomendaciones
Glucocorticoides	B	Fisura palatina si hay exposición en 1 ^{er} trimestre	Sí, amamantar 4 hrs después de la última dosis	Evaluar necesidad de dosis de estrés, evitar durante 1 ^{er} trimestre
AINE	B	Riesgo de hemorragia fetal, cierre prematuro del ductus arterioso	Sí, con incremento de potencial riesgo de ictericia y kernicterus	Discontinuar 6-8 semanas previo al parto, ojalá en la semana 32
Inhibidores COX-2	C	Riesgo de hemorragia fetal, cierre prematuro de ductus arterioso	Datos insuficientes	Discontinuar 6-8 semanas previo al parto, ojalá en la semana 32
Hidroxicloroquina	C	Probablemente no	Sí	Puede continuarse durante embarazo
Metotrexato	X	Anormalidades craneales, defectos de extremidades, anomalías del SNC	No	Discontinuar 4 meses previo a la concepción, suplementar con ácido fólico esos 4 meses y durante el embarazo
Lefunamida	X	Embriotóxico	No	Colestiramina 8 g, 3 veces al día por 11 días, con niveles plasmáticos menores que 0,02 mg/L en 2 tests separados y esperar 3 ciclos previo a la concepción
Sulfasalazina	B, D	Probablemente no	Sí	Puede continuarse durante embarazo
Azatioprina	D	RCIU, leucopenia neonatal, hipogamaglobulinemia, infecciones (CMV y Gram negativos)	No	Usar con precaución si se requiere; considerar disminuir dosis a las 32 semanas
Ciclofosfamida	D	Embriopatía con déficit del crecimiento, craneosinostosis, defectos craneofaciales y de extremidades distales	No	Evitar durante el embarazo, especialmente durante el 1 ^{er} trimestre
Ciclosporina A	C	Desarrollo y maduración anormal de LT, LB, NK	No	Uso con precaución si se requiere suprimir la actividad
Micofenolato mofetil	C	Teratogénico, malformaciones craneofaciales y extremidades distales	No	Evitar durante el embarazo
Antagonistas TNF	B	Datos insuficientes	Datos insuficientes, no	Uso con precaución si se requiere
Anakinra	B	Datos insuficientes, no toxicidad en estudios con ratones	Datos insuficientes, no	Uso con precaución si se requiere suprimir la actividad
Rituximab	C	Datos insuficientes, casos reportados de linfopenia y granulocitopenia	Datos insuficientes, no	Evitar durante el embarazo

TABLA 4.
COMPARACIÓN ENTRE LAS REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR LOS
DISTINTOS INMUNOSUPRESORES.

Fármacos RAM	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus	Azatioprina	Micofenolato mofetil	Corticoides
Potencia inmunosupresora	+++	+++±	+++±	+	++	+
Nefrotoxicidad	++	++	-	-	-	-
Neurotoxicidad	+	++	-	-	-	-
Hirsutismo	++	-	-	-	-	++
Rash cutáneo	-	-	+	-	-	-
Diabetogénesis	+	++	-	-	-	++
Supresión medular	-	-	+	+	+	-
Hepatotoxicidad	±	±	+	+	-	-
Diarrea	-	-	+	-	++	-

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Taylor A, Watson C, Bradley J. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanism of action and therapeutic efficacy. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 2005; 56:23-46.
- Saklatvala J. Glucocorticoids: do we know how they work?. *Arthritis Research* 2002; 4:146-150.
- Barnes P. Molecular mechanism and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 25:451-468.
- Hall SE, Lim S, Witherden IR, et al. Lung type II cell and macrophage annexin I release: differential effects of two glucocorticoids. *Am J Physiol* 1999; 276:L114-21.
- Newton R, Hart LA, Stevens DA, et al. Effect of dexamethasone on interleukin-1b-(IL-1b)-induced nuclear factor-kB (NF-kB) and kB-dependent transcription in epithelial cells. *Eur J Biochem* 1998; 254(1):81-9.
- Mittelstadt PR, Ashwell JD. Inhibition of AP-1 by the glucocorticoid-inducible protein GILZ. *J Biol Chem* 2001; 276(31):29603-10.
- Lasa M, Abraham SM, Boucheron C, et al. Dexamethasone causes sustained expression of mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 1 and phosphatase-mediated inhibition of MAPK p38. *Mol Cell Biol* 2002; 22(22):7802-11.
- Dostert A, Heinzel T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr Pharm Des* 2004; 10(23):2807-16.
- Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55(3):256-66.
- Patel A, Swerlick R, McCall C. Azathioprine in dermatology: The past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(3):369-89.
- Hoffmann M, Rychlewski J, Chrzanowska M, Hermann T. Mechanism of activation of an immunosuppressive drug: azathioprine. Quantum chemical study on the reaction of azathioprine with cysteine. *J Am Chem Soc* 2001; 123:6404-9.
- Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest* 2003; 111:1122-4.
- Fournier C, Bach MA, Dardenne M, Bach JF. Selective action of azathioprine on T cells. *Transpl Proc* 1973; 5:523-6.
- Galanaud P, Crevon MC, Erard D, Wallon C, Dormont J. Two processes for B-cell triggering by T-independent antigens as evidenced by the effect of azathioprine. *Cell Immunol* 1976; 22:83-92.
- Voogd CE. Azathioprine, a genotoxic agent to be considered non-genotoxic in man. *Mutat Res* 1989; 221:133-52.
- Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunological tolerance. *Nature* 1959; 183(4676):1682-3.
- Belgi G, Friedmann PS. Traditional therapies: glucocorticoids, azathioprine, methotrexate, hydroxyurea. *Clin Exper Dermatol* 2002; 27:546-54.
- Levy J, Barnett EV, MacDonald NS, Klinenberg JR, Pearson CM. The effect of azathioprine on gammaglobulin synthesis in man. *J Clin Invest* 1972; 51:2233-8.
- Gorski A, Korczak-Kowalska G, Nowaczyk M, Paczek L, Gaciong Z. The effect of azathioprine on terminal differentiation of human B lymphocytes. *Immunopharmacology* 1983; 6:259-66.
- Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, Loftus EV, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001; 49:656-64.
- Mayer D, Kushwaha S. Transplant immunosuppressant agents and their role in autoimmune rheumatic diseases. *Curr O Rheumatol* 2003; 15:219-225.
- Busca A, Saroglia EM, Lanino E, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as therapy for refractory chronic GVHD (cGVHD) in children receiving bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:1067-1071.
- Basara N, Blau WI, Kiehl MG, et al. Mycophenolate mofetil for the prophylaxis of acute GVHD in HLA-mismatched bone marrow transplant patients. *Clin Transplant* 2000; 14:121-126.
- Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:833-839.
- Wallman L, Stewart G, Chapman J, et al. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases. *Aust N Z J Med* 2000; 30:712-715.

26. Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115:705-709
27. Nowack R, Göbel U, Klooker P, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1965-1971.
28. Schneider C, Gold R, Schafers M, et al. Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve* 2002; 25:286-288.
29. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000; 27:1542-1545.
30. Tausche AK, Meurer M. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatology* 2001; 202:341-343.
31. Schiff MH, Goldblum R, Rees MMC. 2-Morpholino-ethyl mycophenolic acid (ME-MPA) in the treatment of refractory rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1990; 33:S155.
32. Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:835-837.
33. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996; 10:77-84.
34. Allison A, Eugui E. Mycophenolate mofetil and its mechanism of action. *Immunopharmacology* 2000; 47:85-118.
35. Chang C-CJ, Aversa G, Punnonen J, Yssel H, de Vries J. Brequinar sodium, mycophenolic acid, and cyclosporine A inhibit different stages of IL-4 or IL-3-induced human IgG4 and IgE production in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 696:108-122.
36. Weimer R, Melk A, Daniel V, et al. Monocyte responses in patients with chronic renal transplant rejection: beneficial effects of MMF-based immunosuppression. *Transplantation* 1999; 67, 27. (Abstr.)
37. Cohn RG, Mirkovich A, Caulfield J, Eugui EM, 1999. Apoptosis of human activated peripheral T-cells and Tlymphocytic and promonocytic cell lines induced by mycophenolic acid, the active metabolite of CellCept. In: *The Sixth Basic Sciences Symposium of the Transplantation Society, Monterey, CA*. p. 173.
38. Pardo-Mindan FJ, Erraste P, Panizo A, et al. Decrease of apoptosis rate in patients treated with mycophenolate mofetil. *Nephron* 1999; 82:232-237.
39. Azuma H, Binder J, Heeman U, et al. Effects of RS61443 on functional and morphological changes in chronically rejecting rat kidney allografts. *Transplantation* 1995; 59:460-466.
40. Verham R, Meek TD, Hedstrom L, Wang CC. Purification, characterization and kinetic analysis of inosine-5X monophosphate dehydrogenase of *Trichomonas foetus*. *Mol Biochem Parasitol* 1987; 24:1-12.
41. Temprano K, Bandlamudi R, Moore T. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Sem arthritis and rheumatism* 2005; 35:112-21.
42. Olsen NJ, Strand V, Kremer JM: Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1999; 48:1-4.
43. Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observational study. *Lupus* 2001; 10:480-483.
44. Williams JW, Mital D, Chong A, et al. Experiences with leflunomide in solid organ transplantation. *Transplantation* 2002; 73:358-366.
45. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29:14-26.
46. Wood A. New drugs for rheumatoid arthritis. *NEJM* 2004; 350 (21):2167-79.
47. Burger D, Begue-Pastor N, Benavent S, et al. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E(2), matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:89-96.
48. Schuna AA, Megeff C. New drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57:225-34.
49. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1322-8.
50. 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; 137:726-33.
51. Taylor PC, Peters AM, Paleolog E, et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:38-47.
52. Auer J, Hinterreiter M, Allinger S, Kirchgatterer A, Knoflach P. Severe pancytopenia after leflunomide in rheumatoid arthritis. *Acta Med Austriaca* 2000; 27:131-2.
53. Marchesoni A, Arregghini M, Panni B, Battafarano N, Uziel L. Life-threatening reversible bone marrow toxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:193-4.
54. Aventis statement in response to reported cases of interstitial pneumonitis in Japan. (Accessed April 26, 2004, at http://www.arava.com/docs/Japan_IP_Arava.pdf.)
55. Matsuda S, Koyasu S. Mechanism of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 2000; 47:119-25.
56. Borel JF, Feurer C, Gubler HV, Stahelin H. Biological effect of cyclosporin A: a new anti-lymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6:468-475.
57. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, et al. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:822-825.
58. Tam LS, Li EK, Szeto CC, et al. Treatment of membranous lupus nephritis with prednisone, azathioprine and cyclosporin A. *Lupus* 2001; 10:827-829.
59. Filaci G, Cutolo M, Basso M, et al. Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:1431-1432.
60. Ghez D, Westeel PF, Henry I, et al. Control of a relapse and induction of long-term remission of Wegener's granulomatosis by cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:E6.
61. Raman V, Kim J, Sharkey A, et al. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:635-637.
62. Rao A, Luo C, Hogan PG. Transcription factors of the NF-AT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15:707-747.
63. Stepkowski S. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert reviews in molecular medicine* 2000; 21:1-23.64. Matsuda S, Moriguchi T, Koyasu S, Nishida E. T lymphocyte activation signals for interleukin-2 production involve activation of MKK6-p38 and MKK7-SAPK/JNK signaling pathways sensitive to cyclosporin A. *J Biol Chem* 1998; 273:12378-12382.
65. Shibasaki F, Hallin U, Uchino H. Calcineurin as a multifunctional regulator. *J Biochem (Tokyo)* 2002; 131(1):1-15.
66. Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patient. *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 112:184-98.
67. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuan F, Grazi GL, Wu Y, et al. Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine micro-emulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1632-1638.
68. Stefoni S, Midtved K, Cole E, Thervet E, Cockfield S, Buchler M, et al. Efficacy and safety outcomes among de novo renal transplant

- recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine a microemulsion: results of a 12-month, randomized, multicenter study. *Transplantation* 2005; 79:577-583.
69. Dumont F. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function. *Curr Med Chemistry* 2000; 7:731-48.
 70. Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, et al. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:734-738.
 71. Onsager DR, Canver CC, Jahania MS, et al. Efficacy of tacrolimus in the treatment of refractory rejection in heart and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:448-455.
 72. Garrity ER Jr, Hertz MI, Trulock EP, et al. Suggested guidelines for the use of tacrolimus in lung-transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18:175-176.
 73. Gruessner RW. Tacrolimus in pancreas transplantation: a multicenter analysis. Tacrolimus Pancreas Transplant Study Group. *Clin Transplant* 1997; 11:299-312.
 74. Furst DE, Saag K, Fleischmann MR, et al. Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with methotrexate: a six-month, double blind, randomized, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2020-2028.
 75. Duddridge M, Powell RJ. Treatment of severe and difficult cases of systemic lupus erythematosus with tacrolimus. A report of three cases. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:690-692.
 76. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000; 39:865-869.
 77. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999; 106:723-728.
 78. Kilmartin DJ, Forrester JV, Dick AD. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporine A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6:101-109.
 79. Pilmore HL, Faire B, Dittmer I. Tacrolimus for treatment of gout in renal transplantation: two case reports and review of the literature. *Transplantation* 2001; 72:1703-1705.
 80. Siekierka JJ, Hung SH, Poe M, Lin CS, Sigal NH. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989; 341:755-757.
 81. Hamawy M, Knechtle S. An overview of the actions of cyclosporine and FK506. *Transplantation Reviews* 2003; 17(4):165-71.
 82. Lazzaro C, McKechnie T, & McKenna M. Tacrolimus versus cyclosporin in renal transplantation in Italy: cost-minimisation and costeffectiveness analyses. *J Nephrol* 2002; 15:580-588.
 83. Radovancevic B, El-Sabroun R, Thomas C, et al. Rapamycin reduces rejection in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33:3221-3222.
 84. Winters GL, McManus BM. Consistencies and controversies in the application of the International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation for heart transplant biopsy specimens. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:728-735.
 85. Odorico JS, Sollinger HW. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Surg* 2002; 26:194-211.
 86. Nishida S, Pinna A, Verzaro R, et al. Sirolimus (rapamycin)-based rescue treatment following chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33:1495.
 87. Hardinger KL, Cornelius LA, Trulock EP III, et al. Sirolimus-induced leukocytoclastic vasculitis. *Transplantation* 2002; 74:739-743.
 88. Mita MM, Mita A, Rowinsky EK. The molecular target of rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer. *Cancer Biol Ther* 2003; 2(4 Suppl. 1):S169-77.
 89. Kuo CJ, et al. Rapamycin selectively inhibits interleukin-2 activation of p70 S6 kinase. *Nature* 1992; 358:70-73.
 90. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation* 2004; 78(2):264-8.
 91. Kahan BD, Stepkowski SM, Napoli KL, Katz SM, Knight RJ, Van Buren C. The development of sirolimus: The University of Texas-Houston experience. *Clin Transpl* 2000:145-58.
 92. Haydar AA, Denton M, West A, Rees J, Goldsmith DJ. Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. *Am J Transplant* 2004; 4(1):137-9.
 93. Kimball PM, Kerman RH, and Kahan BD. Rapamycin and cyclosporine produce synergistic but nonidentical mechanisms of immunosuppression. *Transplant Proc* 1991; 23:1027-1028.
 94. Wang X, Zhang J, Xu T. Cyclophosphamide as a potent inhibitor of tumor thioredoxin reductase in vivo. *Toxicology and applied pharmacology* 2007; 218:88-95.
 95. Van Beek M, Piette W. Antimalarials. *Dermatologic Clinics* 2001; 19(1):147-60.
 96. Homewood CA, Warhurst DC, Peters W, et al. Lysosomes, pH and the anti-malarial action of chloroquine. *Nature* 1972; 235:50-52.
 97. Ferrante A, Rowan-Kelly B, Seow WK, et al. Depression of human polymorphonuclear leucocyte function by antimalarial drugs. *Immunology* 1986; 58:125-130.
 98. Fox R. Anti-malarial drugs: Possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus* 1996; 5(suppl 1):S4-S10.
 99. Davis MI, Woolf AD. Role of antimalarials in rheumatoid arthritis – the British experience. *Lupus* 1996; 5(suppl 1):S37-S40.
 100. Dubois EL. Antimalarials in the management of discoid and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1978; 8:33-51.
 101. Genestier L, Paillot R, Quemeneur L, Izeradjene K, Revillard JP. *Immunopharmacology* 2000; 47:247-257.
 102. Chan E, Cronstein B. Molecular action of Methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Research* 2002; 4 (4):266-73.
 103. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *NEngl J Med* 2000; 343:1586-1593.
 104. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacological Reports* 2006; 58:473-492.
 105. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF- α agents. *Ann N York academy of science* 2005; 1051(1):559-69.
 106. Taylor P. Anti-tumor necrosis factor therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:164-69.
 107. Dayer J, Feige U, Edwards C, Burger D. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:170-76.
 108. Waugh J, Perry C. Anakinra. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 2005; 19(3):189-202.
 109. Pescovitz M. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. *Am J Transplantation* 2006; 6:859-66.
 110. Chambers S, Isenberg D. Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. *Lupus* 2005; 14:210-14.
 111. Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology* 2003; 185:229-40.