



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de Farmacia y Quimica

### "FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA Y HEMEROGRAFICA DEL MANEJO TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)"

**TRABAJO DE SEMINARIO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**HÉCTOR ÁVILA LESCAS**

**ASESOR: M.en F.C. CECILIA HERNÁNDEZ BARBA**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

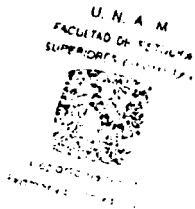
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria

"Revisión Bibliográfica y Hemerográfica del Manejo Terapéutico  
de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)"

que presenta El pasante: Héctor Avila Lesca s

con número de cuenta: 9205823-7 para obtener el título de :  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Febrero de 2002.

**MODULO**

**PROFESOR**

**FIRMA**

I M.en P.C.

Ma. Eugenia R. Posada Galarza

II M.en P.C.

Beatriz de J. Maya Monroy

III M.en P.C.

Cecilia Hernández Barba

## AGRADECIMIENTOS

A Dios y la Virgen

Por siempre haberme escuchado, y acompañado.

A mi Mamá Teresa

Por todo tu amor, por ser lo mas valioso que tengo, por ayudarme siempre con tus consejos durante mi carrera, pero sobre todo, gracias por ser mi madre.

A mi Papá Noe

Por ser el mejor ejemplo, de responsabilidad y perseverancia, por tu cariño y apoyo total, por ayudarme a terminar mi carrera, y hacer de mi lo que siempre soñó, muchas gracias papa.

A mi hermano Miguel

Por ayudarme a trabajar siempre en equipo, por enseñarme a competir de manera leal, para superarme durante la carrera y seguir siempre adelante. Muchas gracias hermano.

A todos mis tíos.

Por siempre preguntar y alentar en mi carrera, ofreciendo una palabra de apoyo hacia mi, muchas gracias.

A mi abuelitos.

Por su cariño, por sus atenciones, y por ser su nieto mayor que siempre los quiere, muchas gracias por ser tan buenos conmigo

A Daniela

Por dejarme compartir alegrías y también tristezas, por ayudarme en este trabajo, pero sobre todo por tu cariño, gracias Dany

A mis amigos.

Por su amistad, por tener siempre una sonrisa y confiar en mí durante mi carrera.

A mi facultad FESC

Por ser el lugar donde adquirí el conocimiento, pero sobre todo por ser mi segunda casa, en donde me enseñe a aprender y sobre todo a conocer.

A todos mis Maestros.

Que siempre me orientaron e inculcaron el gusto por aprender cosas nuevas.

A mi Asesora Profa. Cecilia

Por apoyar este trabajo y guiarme hasta buen fin, por su paciencia y ayuda.  
Gracias

A la UNAM

Por ser la Universidad en la que siempre soñé estudiar, y también por haberme recibido para formarme como profesionista.

Capitulo	Indice	Pagina
1.	Objetivo general	1-2
2.	Introducción	4
3.	Generalidades	
	Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	
	3.1 Definición	5
	3.2 Clasificación	6
	3.3 Cuadro clínico	7
	3.3.1 Evolución Clínica	10
	3.3.2 Características Clínicas	11
	3.4 Diagnostico	15
	3.5 Fisiopatología	17
4.	Manejo terapéutico en pacientes con (LES)	23
	4.1 Concepto del manejo terapéutico	23
	4.2 fundamentos generales de la terapia farmacológica del (LES)	25
	4.3 Tratamiento farmacológico del (LES)	28
	4.3.1 Azatioprina	30
	mecanismo de acción	
	farmacocinética	
	interacciones farmacológicas	
	vías y dosis de administración	
	4.3.2 Bromocriptina	32
	mecanismo de acción	
	farmacocinética	
	interacciones farmacológicas	
	vías y dosis de administración	
	4.3.3 Ciclofosfamida	34
	mecanismo de acción	
	farmacocinética	
	interacciones farmacológicas	
	vías y dosis de administración	
	4.3.4 Ciclosporina A	37
	mecanismo de acción	
	farmacocinética	
	interacciones farmacológicas	
	vías y dosis de administración	
	4.3.5 Dapsona	42
	mecanismo de acción	
	farmacocinética	
	interacciones farmacológicas	
	vías y dosis de administración	
	4.3.6 Metotrexato	43



mecanismo de acción	
farmacocinética	
interacciones farmacológicas	
vías y dosis de administración	
4.3.7 Micofenolato de mofetilo	46
mecanismo de acción	
farmacocinética	
interacciones farmacológicas	
vías y dosis de administración	
4.3.8 Prednisona	50
mecanismo de acción	
farmacocinética	
interacciones farmacológicas	
vías y dosis de administración	
4.3.9 Tacrolimus	56
mecanismo de acción	
farmacocinética	
interacciones farmacológicas	
vías y dosis de administración	
4.3.10 Talidomina	60
mecanismo de acción	
farmacocinética	
interacciones farmacológicas	
vías y dosis de administración	
4.3.11 Dehidroepiandrosterona (DHEA)	62
mecanismo de acción	
farmacocinética	
interacciones farmacológicas	
vías y dosis de administración	
4.3.12 Fludarabina y Cladribina	66
mecanismo de acción	
farmacocinética	
interacciones farmacológicas	
Vías y dosis de administración.	
4.3.13 El futuro prospectivo. El futuro tratamiento de (LES)	68
4.4 Tratamiento no farmacológico	71
5. Discusión	75
6. Conclusiones	79
7. Anexo	81
8. Bibliografía.	94



# **Manejo Terapéutico de Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**





### **1. Objetivo general**

Conocer mediante una investigación bibliográfica y hemerográfica la información actual referida a la terapia farmacológica y no farmacológica, empleada en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) para el establecimiento de un adecuado manejo terapéutico de este tipo de pacientes. Así como documentar nuevas perspectivas en el tratamiento de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que se encuentre en investigación actualmente.

## **Introducción**

## 2. Introducción

Lupus significa "lobo" en latín. Este nombre muy antiguo, se debe a que esta enfermedad puede originar una erupción en la cara que semeja a las marcas que tienen en el rostro algunos lobos.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un padecimiento autoinmune crónico con componente inflamatorio muy importante, que cursa con periodos de remisiones y exacerbaciones, que causa daño tisular mediado por mecanismos inmunológicos en diferentes órganos, aparatos y sistemas. La expresión clínica de este padecimiento es muy variable y proteiforme como resultado del compromiso sistémico y posiblemente de una serie de factores relacionados entre sí: genéticos, inmunológicos y ambientales.

Él (LES) es una enfermedad de distribución mundial, afecta a todas las razas aunque es de mayor gravedad en la raza negra, tiene predominio por el sexo femenino en la proporción de 9:1, se manifiesta en cualquier edad siendo más frecuente en la etapa productiva y reproductiva de la vida (entre 20 y 40 años, en niños y adolescentes)<sup>(1)</sup>

Aunque la causa exacta que origina el lupus es desconocida. Se piensa que la infección por un virus o la acción de otros agentes que hay en el medio ambiente son los desencadenantes de la enfermedad. Además, parece también necesario que exista una predisposición genética, que facilite una reacción de las células de defensa del organismo ("sistema inmune") el problema estraba, que en este caso hay una reacción en contra de la propia persona. Por este motivo se la conoce como: enfermedad autoinmune.

Otros factores que parecen tener importancia en el desarrollo del lupus son los hormonales, no en vano esta enfermedad es mucho más frecuente en la mujer que en el varón.

Una de las consecuencias de la enfermedad es la producción de anticuerpos (unas minúsculas proteínas que fabrica nuestro organismo para defendernos de infecciones y otros agentes extraños) la particularidad reside en que estos anticuerpos, están dirigidos contra las células del enfermo, por eso se los conoce como: autoanticuerpos.

El diagnóstico del lupus se basa en tres aspectos fundamentales: 1) los síntomas que cuenta el paciente; 2) el examen físico del enfermo, y 3) los análisis de sangre y orina. Este último es el que confirma las sospechas del médico.

El lupus no se cura con medicamentos, pero se puede controlar de forma que el enfermo no padezca problemas durante años. Ello implica, que el paciente

tendrá que tener controles médicos periódicos, cuya frecuencia dependerá de su situación clínica, entre los medicamentos utilizados están: antiinflamatorios como los corticoides popularmente conocidos como "cortisona"; antipalúdicos, inmunosupresores como la azatioprina y la ciclofosfamida y otros medicamentos, al ser el lupus una enfermedad que puede afectar a cualquier órgano, muchas veces habrá que recurrir a administrar medicamentos, que van dirigidos a tratar esas complicaciones de la enfermedad. Por ello, es posible que el enfermo con lupus tenga que tomar fármacos para la tensión arterial, para mejorar la circulación sanguínea, etc. todos ellos destinados a mejorar la calidad de vida del paciente.

Por lo anterior es importante contar con información actualizada en el tratamiento terapéutico de este tipo de pacientes, para mejorar su perspectiva de vida.<sup>(2)</sup>

### **3.1 Definición.**

El lupus eritematoso sistémico (LES), se considera una enfermedad autoinmune crónica, muy heterogénea de curso variable, con cambios patológicos en el tejido conjuntivo y sistema vascular, con asociación a alteraciones inmunológicas. Siendo de acuerdo a diversas series, las manifestaciones articulares, cutáneas y renales, que son las más frecuentes de la enfermedad. Ya que el sistema inmune del cuerpo se encuentra compuesto de proteínas llamadas anticuerpos que lo protegen contra virus, bacterias y materiales ajenos que pueden entrar en el organismo, los cuales son llamados antígenos. Él (LES) causa un desorden en el sistema inmunológico, ya que pierde esta la habilidad de diferenciar entre sustancias extrañas (antígenos) de sus propias células y tejidos. Los anticuerpos del sistema inmune se dirigen contra el mismo portador de la enfermedad, formando así complejos inmunes, los cuales se quedan en los tejidos causando inflamación, lesiones y dolor a los mismos. La prevalencia de la enfermedad es variable, pero se menciona que la tasa de esta prevalencia para las mujeres en edades comprendidas entre 15 y 64 años es de 1 por cada 700 personas. En la incidencia familiar, hay casos familiares de (LES) en un 5 al 10%. Los pacientes consanguíneos de los que tienen (LES), presentan mayor incidencia de (LES), artritis reumatoide, fiebre reumática, periartritis y dermatomiositis.<sup>(3)</sup>

El término "lupus" introducido a la literatura médica significa (lobo en latín), y fue usado comúnmente por los romanos. Varios autores han sugerido que Hipócrates (46-375 a.c.) incluyó al lupus bajo el término herpes estíomenos. Habernos de Tours es considerado como el primero en introducir y aplicar el término lupus a una enfermedad cutánea, ya que consideraba que los enfermos con ciertas alteraciones en la piel sobre todo en la cara, semejaban la lesión producida por la mordedura de un lobo. Pillan (1757-1812) clasificó a las enfermedades de la piel, utilizando el término de herpes para las enfermedades vesiculosas y el lupus para enfermedades destructivas y ulcerativas de la cara.<sup>(4)</sup>

En 1828 Bit, utilizó el término de "eritema centrífugo" para los casos de lupus eritematoso. En 1838 Cazenave y Schedel ilustraron y publicaron por primera vez al lupus eritematoso discoide. En 1851 Cazenave distingue al lupus eritematoso del lupus vulgaris. En 1856 Hebra distingue las formas de lupus eritematoso localizado y extenso. Kaposi en 1872 hace una primera descripción del lupus eritematoso sistémico, el cual lo llama lupus eritematoso disseminado. El concepto de lupus eritematoso como una enfermedad sistémica apareció a partir de Kaposi en 1872 donde realiza descripciones, síntomas y el involucramiento de otros órganos de la enfermedad sistémica. En el año de 1894 Payne indica que los disturbios vasculares causan hiperemia en el lupus eritematoso, en donde utilizó la quinina para su tratamiento. En 1904 Jadassohn publica y discute al lupus eritematoso disseminado y al lupus eritematoso sistémico, donde muestra anatomía patológica, etiología pronóstico y tratamiento. Además de indicar afecciones en riñón, articular y membranas mucosas. Klinge y Chvostec en 1928 sugirieron que el lupus eritematoso era un fenómeno de hipersensibilidad. Baer y cols describieron las lesiones del glomérulo.<sup>(5,6,7)</sup>

En 1948 Hargraves, Morton y Richmond descubren el fenómeno del lupus eritematoso. Hench es quien, en 1949 demuestra que existen fenómenos benéficos al tratamiento del lupus eritematoso con hidrocortisona. También Burnet postula su teoría del mecanismo autoinmune. Dameshek en el año de 1958 llama al lupus eritematoso sistémico como un complejo desorden autoinmune.<sup>(8-9)</sup>

### **3.2 Clasificación**

La enfermedad del lupus eritematoso se puede dividir en discoide y sistémico, aunque también puede clasificarse en: Tres clases de lupus: discoide (LD), sistémico (LES) y el ocasionado o inducido por medicamentos (LIM)

El lupus discoide es limitado a la piel, principalmente de la cara, oídos, cuello y cuero cabelludo. Casi nunca compromete órganos internos y los exámenes de laboratorio, como los anticuerpos antinucleares, por lo general son negativos. Luego de varios años, aproximadamente en 10% de los pacientes se desencadenan síntomas sistémicos (diseminación) infortunadamente no existe manera de evitar esta complicación. el lupus no es igual en todos los pacientes y los síntomas suelen ser diferentes

Generalmente el lupus eritematoso sistémico (LES) es más severo que el discoide y puede afectar cualquier órgano del cuerpo aun en forma diferente en los distintos pacientes. No es frecuente encontrar dos individuos lúpicos con los mismos síntomas. El lupus eritematoso sistémico cursa con periodos de pocos o ningún síntoma (remisión) y con épocas de gran actividad (exacerbación) en algunos casos, y de manera impredecible, la enfermedad puede desaparecer en forma espontánea.

El lupus inducido u ocasionado por medicamentos ocurre luego del uso, por lo general prolongado, de algunos fármacos. Por lo general los síntomas son menos severos y casi siempre desaparecen al suspender el medicamento responsable. En consecuencia, en todo paciente con diagnóstico de lupus eritematoso, se deben investigar los medicamentos que por alguna razón esté recibiendo.

Los fármacos mas relacionados con la inducción de la enfermedad son la hidralacina (la cual esta indicada para la hipertensión) y procainamida (indicada en los ritmos cardiacos irregulares) sin embargo no toda persona que tome estos medicamentos desarrollara la enfermedad del lupus. Solo aproximadamente el 4 % de las personas que toman estos fármacos, un numero sumamente pequeño desarrollara lupus, en el cual los síntomas normalmente desaparecen al discontinuar las medicaciones.<sup>(10)</sup>

### 3.3 Cuadro clínico

Si bien el lupus puede comprometer cualquier órgano del cuerpo, algunos pacientes se presentan con afección de uno o pocos sistemas y otros tienen compromiso multisistémico. A ésta enfermedad se le considera la gran simuladora ya que si el médico no piensa en ella, el diagnóstico puede pasar desapercibido por meses y por años. En general es una enfermedad con múltiples facetas; puede variar desde un proceso relativamente benigno con pocos síntomas, hasta una entidad severa; y, en algunos casos, causar la muerte por marcado compromiso de órganos internos, principalmente cuando no se trata adecuada y oportunamente. Existen formas intermedias caracterizadas por períodos de actividad e inactividad, con frecuencia compatibles con larga vida. Los principales síntomas son: dolores articulares, fiebre, compromiso de piel, corazón, pulmón, sistema nervioso, fatiga, anemia.<sup>(11)</sup>

## Síntomas

El comienzo de la enfermedad puede ser brusco, manifestándose por alteraciones en cualquier órgano del cuerpo. No obstante, esto es lo menos habitual, ya que son más numerosos los pacientes que presentan formas benignas de lupus, con escasos síntomas. Muy pocos precisan hospitalización a lo largo de su vida, presentando una supervivencia normal y un buen pronóstico.

A continuación describiremos los síntomas más frecuentes, teniendo en cuenta que no siempre aparecen todos en un mismo paciente. Cada paciente es distinto de cualquier otro.

En la piel:

- Eritema malar. enrojecimiento de la cara que se extiende por las mejillas y el dorso de la nariz (en alas de mariposa)
- Foto-sensibilidad. El eritema se hace más intenso cuando los pacientes se exponen a la luz del sol. El eritema suele atenuarse fuera de los periodos de actividad de la enfermedad y no suele dejar cicatriz.
- Lupus discoide. En algunos pacientes aparecen placas rojizas elevadas en la piel que producen escamas y que recuerdan a las quemaduras solares. Esta lesión si suele dejar cicatriz. No todos los pacientes que tienen estas lesiones padecen la enfermedad sistémica o general, solo un 5% de pacientes con lupus discoide la desarrollaran.
- Aftas. Pequeñas úlceras que aparecen en el interior de la boca o de la nariz. Son blancas, redondeadas y con un borde rojizo, no siendo dolorosas. Estas aftas pueden tenerlas también personas que no padezcan esta enfermedad, por lo tanto, no es un síntoma exclusivo del lupus.
- Caída del cabello. Más apreciable durante las fases de actividad de la enfermedad.
- Fenómeno de Raynaud. Consiste en la aparición de palidez y frialdad intensas en los dedos, siendo a veces doloroso. Se debe a una especial sensibilidad de las arterias y capilares de los dedos que responden a un estímulo (frío, emociones, etc.) contrayéndose. Tampoco es exclusivo de los pacientes con lupus.

En las articulaciones:

- En los periodos de actividad de la enfermedad, aparece una artritis que afecta, sobre todo, a las articulaciones de las muñecas, de los dedos, de las rodillas y de

los tobillos. Como en todas las artritis, las articulaciones aparecen enrojecidas, calientes, hinchadas y doloridas. Existe una dificultad para el movimiento, siendo más frecuente por las mañanas (rigidez matinal) esta artritis del lupus no es erosiva, por lo tanto, casi nunca daña las articulaciones. Fuera de los períodos de actividad, éstas vuelven a funcionar adecuadamente.

En el riñón:

Aproximadamente en la mitad de los pacientes con lupus aparecen síntomas relacionados con el riñón y suelen aparecer en los primeros años de la enfermedad.

– Edema. Se produce cuando las pérdidas de albúmina por la orina son muy importantes. Localizado sobre todo en los tobillos.

– Hipertensión arterial. Se produce, en algunos pacientes, debido a que el riñón no es capaz de eliminar toda la sal y el agua. Esta hipertensión puede estar relacionada también con algunos tratamientos sin que haya alteración renal.

– Insuficiencia renal. En un número pequeño de pacientes, la insuficiencia renal es progresiva y se llega a una situación de insuficiencia renal terminal, es decir, que los riñones son incapaces de funcionar el mínimo para conservar la vida. En estos casos, los pacientes han de someterse a diálisis durante algún tiempo, hasta que llegue un riñón que les sea compatible para ser transplantado. A pesar de las características de la enfermedad, la experiencia ha demostrado que un paciente con lupus eritematoso sistémico admite el trasplante de riñón tan bien como los que tienen una enfermedad renal de cualquier otra naturaleza. Asimismo, la gravedad del lupus se reduce considerablemente después del trasplante.

En el corazón:

Se observa frecuentemente, en pacientes con lupus, la inflamación de las membranas que recubren el corazón y los pulmones ( pericarditis y pleuritis) aparecen síntomas como el dolor en el pecho y la dificultad para respirar ( disnea) acompañados de fiebre. Estas inflamaciones suelen responder bien al tratamiento.

En el aparato digestivo:

También puede inflamarse el peritoneo ( peritonitis), pudiendo dar síntomas que pueden confundirse con los de una apendicitis o con los de una úlcera gastroduodenal. El paciente con lupus siempre deberá informar al médico de que tiene la enfermedad para poder hacer un diagnóstico diferencial.



En el sistema nervioso:

El cerebro también puede inflamarse, pudiendo aparecer convulsiones pasajeras y alteraciones del carácter o del comportamiento. Pero, como siempre, hay que recordar que no todos los trastornos que presente un paciente con lupus tienen que ser debidos a la enfermedad. Es posible que sufran cambios de humor, cefaleas, depresiones, etc. como cualquier otra persona sin que haya alteraciones cerebrales.

En la sangre:

- Anemia. El descenso del número de hematíes es muy frecuente debido a los periodos de inflamación. Muchos de los medicamentos utilizados para el tratamiento del lupus, son irritantes para la mucosa gástrica, por lo que pueden producirse pérdidas, pequeñas y continuas, de sangre por el intestino. más raramente la anemia será debida a la producción de anticuerpos que destruyan los hematíes ( anemia hemolítica)

- Trombopenia. Muchos pacientes tienen el número de plaquetas disminuido, debido también a los periodos de inflamación. Las plaquetas son indispensables para la coagulación de la sangre.

- Leucopenia. Durante las fases de actividad de la enfermedad, el número de leucocitos suele disminuir. No suele precisar tratamiento.

### 3.3.1 Evolución Clínica.

La historia natural del (LES) es muy variable e impredecible. La tasa de supervivencia a 10 años en pacientes observados en la década pasada se acerca al 90%.<sup>(12)</sup> La presencia de nefritis e hipertensión sistólica indican un peor pronóstico.<sup>(13)</sup> El riesgo de complicaciones que amenazan la vida, particularmente la nefritis, parece ser mayor durante los primeros 5 años siguientes al inicio de la enfermedad, asociándose con la presencia de anticuerpos contra ADN nativo y a edad más joven<sup>(14)</sup> El pronóstico para hombres y niños con (LES) es menos favorable que el de las mujeres.<sup>(15,16)</sup> El (LES) que aparece en cualquier sexo después de los 60 años tiende a tener una evolución más benigna; la artritis, la pleuresía, el rash y la anemia son usualmente las manifestaciones principales.<sup>(17)</sup>

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden ser detectados, aproximadamente, en el 30% de los pacientes<sup>(18)</sup> Son responsables de una amplia variedad de complicaciones tromboembólicas como accidentes cerebrovasculares, trombosis de la vena porta, tromboflebitis y embolismo pulmonar.<sup>(19)</sup> Por estas razones son una determinante importante del curso de la enfermedad.<sup>(20)</sup> El riesgo de complicaciones tromboembólicas no es el mismo para todos los pacientes que

tienen anticuerpos antifosfolípidos, y ninguna prueba para detectarlos puede pronosticarlo con confiabilidad. Este parece ser mayor en los casos con resultados positivos en una de las pruebas que valoran la función, como el tiempo de tromboplastina diluida. Un cofactor identificado recientemente puede ser importante.<sup>(21)</sup> Las infecciones agudas pueden producir un resultado positivo en el inmunoensayo que no dependa de dicho cofactor.

El embarazo en pacientes con (LES) activo, especialmente en aquellas con nefritis o hipertensión, está asociado con un riesgo sustancial de exacerbación de la enfermedad y un pronóstico pobre para el feto.<sup>(22)</sup> Por otro lado, el producto del embarazo en pacientes cuya enfermedad ha estado en remisión de 4 a 6 meses, por lo menos, es similar al de mujeres normales.<sup>(23,24)</sup> El anticuerpo materno al antígeno Ro, particularmente el componente 52 kd, se asocia con bloqueo cardíaco completo en el recién nacido. El riesgo es de magnitud incierta pero probablemente sea menor del 10 %.<sup>(25)</sup>

Las mujeres que tienen anticuerpos antifosfolípidos tienen una incidencia sustancialmente mayor de abortos, los que usualmente ocurren en el segundo trimestre<sup>(26)</sup> Antecedentes de abortos repetidos en dicho período en cualquier mujer deben hacer se indique una prueba de anticuerpos antifosfolípidos. Las infecciones han sustituido a la insuficiencia renal como la causa más común de muerte en el lupus, el tratamiento intensivo con glucocorticoides e inmunosupresores de la nefritis o de las manifestaciones del SNC constituyen un factor principal en la aparición de infecciones oportunistas.<sup>(27)</sup> Sin embargo, la disminución de la resistencia a la infección es evidente inclusive en pacientes no tratados con enfermedad activa en los que las infecciones sistémicas por especies de Neisserias, Salmonellas y cocos grampositivos son más comunes que en la población en general.<sup>(28)</sup> La leucopenia, la disfunción granulocítica inducida por anticuerpos, la disminución de los niveles de complemento y la asplenia funcional han sido implicadas en el aumento del riesgo de infección.<sup>(29)</sup>

### **3.3.2 Características Clínicas**

La artritis es la manifestación más común del (LES). Es característicamente episódica, oligoarticular y migratoria, con dolor que no tiene proporción con los signos de sinovitis presentes. Los pacientes con síndromes de superposición pueden tener una artritis más semejante a la reumatoidea crónica. El recuento leucocitario en el líquido sinovial es inferior en la artritis aguda del lupus que en la artritis reumatoidea. Usualmente uno pocos miles de células por milímetro cúbico, y el conteo diferencial revela más células mononucleares. Como el tejido blando que apoya las estructuras de las articulaciones está lesionado en mayor medida que el hueso articular, a menudo ocurre la deformidad articular en ausencia de erosión ósea. La tendinitis es común y puede producir una ruptura de los tendones. La artritis del (LES) no afecta la columna.

Las manifestaciones cutáneas y de las membranas en el (LES) son variadas. No tienen una relación consistente con la actividad de la enfermedad en otros órganos.<sup>(30)</sup> El clásico eritema malar en alas de mariposa ocurre sólo en una tercera parte de los pacientes. Una erupción maculopapular parcheada en la porción superior del tronco y aéreas expuestas al sol (como el cuello y superficies extensoras de los brazos y piernas) es probablemente más común.<sup>(31)</sup> Un rash distintivo, conocido como lupus eritematoso cutáneo sub-agudo, consistente en parches papuloescamosos, eritematosos crónicos puede ser detectado en el tronco, extremidades y frecuentemente en la cara y las palmas.<sup>(32)</sup> La mayoría de los pacientes con este tipo de rash tienen anti-Ro positivo y un riesgo algo inferior de tener rasgos más graves de (LES) como nefritis. Las yemas de los dedos atróficas, violáceas, dolorosas, usualmente acompañadas por el fenómeno de Raynaud, son causadas por vasculopatía. Pueden ocurrir lesiones digitales similares en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

Las faringitis no infecciosas recurrentes y las úlceras orales son comunes.<sup>(33)</sup> La inflamación grave de las vías respiratorias no es común, pero se ha reportado la obstrucción aguda.<sup>(34)</sup>

Las afectaciones graves del riñón o del SNC ocurren en menos de la tercera parte de los pacientes, pero constituyen determinantes principales del pronóstico. Se ha escrito mucho sobre la clasificación de la glomerulonefritis por lupus, la relación de la histomorfología con el pronóstico y la respuesta al tratamiento y el lugar de la biopsia renal en la atención de pacientes con nefritis.

La biopsia del riñón ofrece la información más confiable sobre el tipo y gravedad de la afección renal y en general, mientras más grave y extensa sea la inflamación glomerular peor será el pronóstico.<sup>(35)</sup> Existe suficiente variabilidad en la evolución de cualquiera de los subtipos de nefritis por lupus tal y como fue definido por la OMS,<sup>(36)</sup> lo que debilita las correlaciones entre los hallazgos de la biopsia, las manifestaciones clínicas de nefritis y la supervivencia final.<sup>(37)</sup> No es sorprendente que el mejor indicador clínico de un pronóstico renal pobre sea la insuficiencia renal, como el que sugiere una concentración de creatinina sérica que es persistentemente mayor de 2 mg/dL (180 mmol/L) en un paciente sin otras causas de azoemia.<sup>(38)</sup>

Los análisis de orina aislados no son útiles desde el punto de vista pronóstico aunque ningún estudio ha investigado su valor. El diagnóstico de nefritis membranosa pura tiene ciertas implicaciones terapéuticas y pronósticas, pero la progresión a nefritis proliferativa ocurre con frecuencia suficiente para hacer los hallazgos de la biopsia escasamente más útiles que la evaluación clínica cuidadosa. Actualmente, las mayores indicaciones de la biopsia renal son determinar cuándo el daño renal irreversible se ha hecho presente, para investigar

la insuficiencia renal que se manifiesta de modo atípico o para documentar el subtipo y estadio de la nefritis con fines investigativos.

Las complicaciones neurológicas del lupus pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso<sup>(39)</sup> Se ha documentado disfunción cognoscitiva, usualmente ligera, hasta en 30% de los pacientes con (LES)<sup>(40)</sup> No está relacionada consistentemente con otros signos de actividad de la enfermedad. La mayoría de las manifestaciones graves del SNC parecen ser resultado de alteraciones vasculares. Aunque se han hallado anticuerpos antineuronales en el suero y líquido cefalorraquídeo en el 50% aproximadamente de los pacientes con afectación lúpica del SNC,<sup>(41)</sup> su importancia patogénica no es segura. Otros fenómenos como trastornos del agua y los electrolitos, la hipoxia, la fiebre, la hipertensión arterial, convulsiones, la uremia, los efectos inducidos por drogas y la sepsis pueden a menudo contribuir a la disfunción neurológica.<sup>(42,43)</sup>

La anomalía más común del SNC es la cicatrización microfocal asociada con cambios intimales en las pequeñas arteriolas.<sup>(44)</sup> Estas lesiones que en su mayoría están ubicadas en la materia blanca subcortical, se expresan raramente en forma individual, pero al agruparse probablemente son responsables de la encefalopatía relacionada con lupus<sup>(45)</sup> La artretitis de grandes vasos cerebrales con ataques cerebrovasculares o hemorragia intracraneal son relativamente infrecuentes<sup>(46)</sup>

El tromboembolismo asociado con anticuerpos antifosfolípidos es una causa importante de anomalías neurológicas. Como tales anticuerpos pueden ser detectados en el 20 al 30% de todos los pacientes con (LES), de los cuales sólo una fracción tiene complicaciones tromboembólicas, la contribución de este mecanismo, en relación con otros, es todavía insegura. La mayoría de las complicaciones mayores del SNC ocurren en pacientes que tienen enfermedad sistémica activa. Las convulsiones frecuentemente de tipo parcial complejo, son una excepción. La céfalea migrañosa atípica es común y puede estar asociada con trastornos visuales corticales.<sup>(47)</sup>

Colectivamente y en varias combinaciones, estas manifestaciones neurológicas a menudo se conocen como "cerebritis lúpica", un término que debe ser abandonado, pues a los pacientes que se les da este diagnóstico pueden no ser examinados en busca de problemas individuales potencialmente tratables. El problema ha sido aclarado en cierta medida por la resonancia magnética nuclear (RMN). Los pacientes con manifestaciones neurológicas clínicamente difusas, ya sean causadas por isquemia microfocal o anomalías metabólicas, usualmente presentan patrones normales o hallazgos no específicos en la (RMN) La presencia de lesiones focales bien definidas generalmente indica anomalías vasculares graves, infección o eventos tromboembólicos. Estos últimos han sido asociados en algunos estudios con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>(48,49)</sup> Un examen

del líquido cefalorraquídeo es útil para excluir la infección y fundamentar la enfermedad orgánica, pero los hallazgos son por otra parte no específicos y el líquido cefalorraquídeo puede ser normal en pacientes con enfermedad aguda.

Otras lesiones no comunes pero bien definidas del SNC incluyen mielopatía transversal<sup>(50)</sup> corea, y síndrome pseudotumor. Un número de medicamentos incluyendo los agentes antiinflamatorios no esteroideos, pueden causar meningitis aséptica en pacientes con lupus<sup>(51)</sup> aunque se desconoce el mecanismo mediante el cual provocan esta complicación.

La afectación del pulmón y el corazón son hallazgos comunes en la autopsia de pacientes con lupus activo. Se puede detectar afección clínica hasta en un tercio de todos los pacientes mediante pruebas sensibles de la función pulmonar<sup>(52)</sup> o cardíaca.<sup>(53)</sup> La atelectasia recurrente puede producir "el síndrome de encogimiento del pulmón". Estudios recientes han implicado la disfunción diafragmática como una consecuencia de neuropatía frénica.<sup>(54)</sup> Otras manifestaciones en el pulmón incluyen neumonitis intersticial<sup>(55)</sup> e hipertensión vascular pulmonar.<sup>(56)</sup> Ocurren en menos del 5% de los pacientes con (LES) clásico pero pueden ser más comunes en los que tienen enfermedad mixta del tejido conectivo y otros síndromes de superposición.<sup>(57)</sup> La anginitis pulmonar con hemorragia puede complicar al lupus grave. Otras causas de afección pulmonar incluyen infección oportunista, embolismo, insuficiencia cardíaca congestiva, uremia y coagulación intravascular diseminada.

Las efusiones pericárdicas pequeñas son comunes y la pericarditis aguda es a veces la primera manifestación del lupus<sup>(58)</sup> Las anomalías valvulares pueden ser identificadas por ecocardiografía hasta en el 25% de los pacientes, pero pocas veces producen una disfunción valvular grave.<sup>(59)</sup> Recientemente, se ha demostrado que los pacientes con endocarditis de Libman-Sacks a menudo tienen anticuerpos antifosfolípidos.<sup>(60)</sup> Su importancia patogénica es incierta.<sup>(61)</sup> La endocarditis de Libman-Sacks predispone a la endocarditis infecciosa, y esa posibilidad debe considerarse cuando existen evidencias de procesos embólicos.

Aunque la miocardiopatía puede ser detectada por técnicas no invasivas casi en un tercio de los pacientes con (LES)<sup>(62)</sup> no es un problema clínico común. En presencia de insuficiencia cardíaca congestiva debe evaluarse la contribución que puede representar a su desarrollo la anemia, la uremia y la hipertensión arterial.

Las complicaciones gastrointestinales parecen menos frecuentes ahora que en el pasado. Incluyen la peritonitis primaria, la arteritis con necrosis isquémica del intestino, usualmente de la porción terminal o el ciego<sup>(63)</sup> y la pancreatitis, la causa de las cuales es incierta pero puede estar en relación con vasculitis.<sup>(64)</sup> La enteropatía con pérdida de proteínas es otra complicación rara.<sup>(65)</sup>

Aproximadamente el 30% de los pacientes tienen anomalías benignas de la función hepática. La enfermedad hepática más grave es casi siempre de origen infeccioso o debida a diagnóstico erróneo de hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria. En las dos últimas complicaciones las artralgias, el síndrome de Raynaud y los anticuerpos antinucleares están frecuentemente presentes.

### **3.4 Diagnóstico del (LES)**

Ya que muchos de los síntomas del (LES) puede confundirse con otras enfermedades, a veces es difícil el diagnóstico de esta enfermedad. El diagnóstico se hace normalmente, con un repaso de la historia clínica del paciente, así como los resultados de los estudios de laboratorio rutinarios y algunas pruebas especiales relacionadas con el sistema inmune. Con el objeto de homogenizar los grupos de enfermos, el Colegio Americano de Reumatología <sup>(88)</sup> publicó los criterios de clasificación de las afecciones orgánicas típicas y las alteraciones inmunológicas más significativas. Para fundamentar un diagnóstico de (LES) se requiere la presencia secuencial o simultánea de cuatro criterios, sin embargo, no es esencial que un enfermo reúna los cuatro, ya que el examen serológico con títulos altos es sugestivo a la enfermedad. (1) Tabla No. 1

1. Eritema malar
2. Eritema discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales
5. Artritis
6. Serositis
7. Alteración renal
8. Alteraciones neurológicas
9. Alteraciones hematológicas
10. Alteraciones zoológicas

Tabla No. 1 Criterios según el Colegio Americano de Reumatología, para el diagnóstico de (LES)

### **Pruebas de Laboratorio para el diagnóstico de (LES)**

Los anticuerpos en el (LES) reaccionan con antígenos celulares ubicuos y la enfermedad es considerada un claro ejemplo de autoinmunidad no específica a un órgano. Los blancos celulares de la respuesta de los anticuerpos van desde el ADN, en el núcleo, hasta los fosfolípidos de la superficie celular, y a primera vista estos anticuerpos podrían parecer heterogéneos, al igual que las características

clínicas con las que están relacionadas. Un análisis más detallado clasifica a los anticuerpos en tres diferentes: ácidos nucleicos, ácidos nucleicos combinados con proteínas y los antígenos de la membrana celular. Los ácidos nucleicos son ADN, los ácidos nucleicos combinados con proteínas son histonas y ribonucleoproteínas y los antígenos de la membrana celular son fosfolípidos y proteínas que se ligan con ellas.<sup>(67)</sup>

La primera prueba que se inventó para el (LES) fue la prueba (LE) (prueba de célula de lupus eritematoso), esta prueba cuando se repite, resulta positiva en aproximadamente un 90%. Desgraciadamente, la prueba (LE) no es específica para el lupus, ya que también puede ser positiva en hasta un 20% de los pacientes con artritis reumatoide.

El anticuerpo antinuclear (ANA) es una prueba de laboratorio más específica para el (LES), que la prueba (LE). El (ANA) resulta ser positiva en casi todos los pacientes con lupus siendo la mejor prueba para el diagnóstico.

La prueba de laboratorio del Complemento tiene un valor importante. El Complemento es una proteína de la sangre, es un "amplificador" de función inmune. Si el nivel del complemento de la sangre total es bajo, o los valores de C3 o C4 son bajos y el paciente tiene un (ANA) positivo, se aumenta el indicativo de la enfermedad del (LES), también podría indicar una disfunción del riñón por (LES)

Se han desarrollado nuevas pruebas de reacciones anticuerpo-antígeno que son útiles para el diagnóstico del (LES), estos incluyen:

- 1) Anticuerpo del anti-ADN
- 2) Anticuerpo del anti-SM
- 3) Anticuerpo del anti-mp
- 4) Anticuerpo del anti-Ro
- 5) Pruebas de suero del Complemento

Las pruebas de laboratorio son útiles, cuando se recuerda información del paciente con síntomas o señales en apoyo al diagnóstico de (LES), (por ejemplo, por lo menos cuatro de los criterios del Colegio Americano de Reumatología), un (ANA) positivo, confirman el diagnóstico y ninguna comprobación más, resulta necesaria. Si un paciente presenta solamente dos o tres de los criterios del Colegio Americano de Reumatología, entonces la prueba de (ANA) apoya el diagnóstico, siendo en estos casos necesario realizar pruebas más específicas como (anti-SM y anti-Ro).

Los médicos también ejecutan a veces biopsias superficiales en el palpido del individuo, siendo esta una ayuda importante en el diagnóstico del (LES) en aproximadamente un 75 %.

La interpretación de todas estas pruebas positivas o negativas y su relación con los síntomas frecuentemente es difícil. Una prueba resultaría positiva una vez y en otro tiempo negativa. Esto refleja la actividad relativa de la enfermedad.<sup>(68)</sup>

Un 50% de los pacientes con (LES) tienen insuficiencia renal. El cuadro patológico predice, en cierta medida, su reversibilidad. Es frecuente que las formas severas produzcan una morbilidad y mortalidad altas.

La afección neuropsiquiátrica en estos pacientes ha sido reconocida desde hace más de un siglo y se calcula que el 66% de los enfermos experimentan afección al sistema nervioso en algún momento.<sup>(69)</sup> El espectro clínico del (LES) neuropsiquiátrico es muy amplio. Se puede manifestar como cuadros afectivos o psicóticos, crisis convulsivas, accidentes vasculares, neuropatías centrales o periféricas, miastenias graves, meningitis aséptica o daño al sistema nervioso autónomo.<sup>(70)</sup>

### **3.5 Fisiopatología**

La causa del lupus es desconocida, pero se envuelven factores como medio ambiente y genéticos. Aunque los científicos creen que existe una predisposición genética a la enfermedad, algunos de los factores del medio ambiente que pueden activar a la enfermedad son: infecciones, antibióticos (sobre todos las sulfa y penicilínicos), luz ultravioleta, tensión extrema y ciertos fármacos (en el caso de lupus inducido por fármacos).

Aunque se sabe que el lupus se da dentro de familias, no se sabe que haya un gen o genes que puedan causar la enfermedad entre parientes. Solo el 10% de pacientes con lupus puede tener un pariente (padre o hermano) que tiene o desarrollaría lupus, las estadísticas muestran que solo aproximadamente el 5% de los niños nacidos de madres con lupus desarrollarían la enfermedad.

A menudo se llama al lupus "enfermedad de la mujer" a pesar del hecho que también puede afectar a hombre. La enfermedad del lupus puede presentarse a cualquier edad y en cualquier sexo, aunque es de 10 a 15 veces más frecuente en mujeres adultas que en hombres. Personas de África o de raza negra desarrollan más la enfermedad del lupus que aquellas de origen asiático y mujeres caucásicas, pero estudios realizados dan resultados poco confiables, lo que crea la necesidad de corroborarlos.

Los hallazgos de estudios experimentales y de observaciones clínicas indican que el lupus eritematoso sistémico tiene un claro origen autoinmune. Es así como la lesión tisular es el resultado de la acción de autoanticuerpos y complejos inmunes, cuyo depósito activa el sistema del Complemento a nivel local y atrae neutrófilos. La degranulación posterior de estas células y su producción de radicales libres ocasiona lesión tisular (Figura 1).



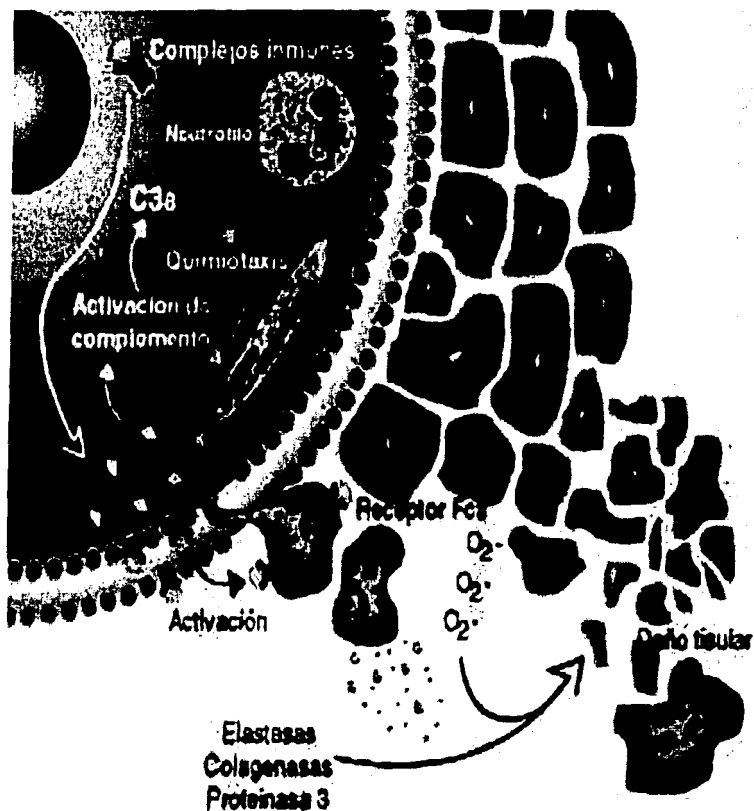


Figura 1. El depósito de complejos inmunes en los tejidos promueve la activación del complemento, la migración de neutrófilos y el daño celular debido a la liberación de enzimas catalíticas y radicales libres de oxígeno.

En condiciones normales, los complejos inmunes son eliminados de la circulación periférica por el sistema fagocítico-mononuclear a medida que se forman. Para que dicho proceso tenga lugar, los complejos inmunes deben adherirse a los receptores CR1, localizados en la superficie de los eritrocitos y así llegan al bazo y el hígado, donde son fagocitados por los macrófagos tisulares.

Los macrófagos tienen receptores para la fracción Fc. De la Inmunoglobulina g (receptor fcg) y algunos subfragmentos del complemento (C3b, C3bi y C4b), cuya unión con los complejos inmunes permite la fagocitosis de éstos (Figura 2).

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico, los complejos inmunes permanecen en la circulación y se depositan en los tejidos, a consecuencia de la conjunción de, al menos, dos fenómenos bien conocidos; en primer lugar existe una deficiencia en la expresión de la molécula CR1 en el eritrocito y, por otra parte, las células fagocíticas (monocitos, macrófagos y neutrófilos) poseen una variante del receptor fcg, que exhibe una muy baja afinidad por la Inmunoglobulina g2.

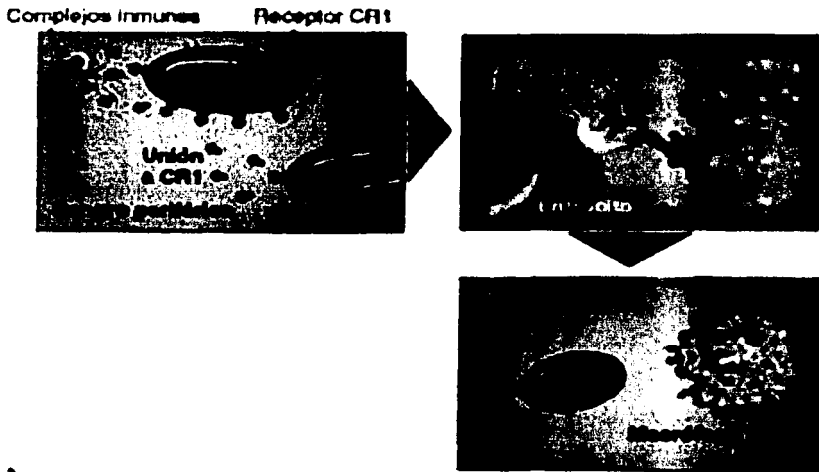


Figura 2. Esquema que ilustra el proceso de eliminación de los complejos inmunes. La fagocitosis de estas macromoléculas depende de su unión a receptores específicos, ubicados en la membrana de las células del sistema fagocítico-mononuclear.

La patogénesis del (LES) es multifactorial y en su desarrollo intervienen factores ambientales, genéticos e inmunológicos. Varias líneas de evidencia sugieren que existe una predisposición genética para el desarrollo de este síndrome; los gemelos monocigóticos presentan una concordancia para la enfermedad mayor que los gemelos dicigóticos (58% versus 6%) y el trastorno es más frecuente entre los familiares de los individuos afectados. Así mismo, un alto porcentaje de los individuos con deficiencia homocigótica para los componentes C1, C2, C3 y C4 del complemento desarrollan (LES).

Por otra parte, han sido reportadas asociaciones entre la expresión de alelos hla, la producción de autoanticuerpos y el desarrollo de las manifestaciones clínicas. Por ejemplo, la expresión de HLA-DR2 y DR-3 se asocia con la presencia de anticuerpos anti-ADN de tipo Igg y el desarrollo de glomerulonefritis lúpica.

Desde el punto de vista inmunológico, además de las alteraciones mencionadas, los pacientes presentan hiperactividad de los linfocitos T y B y una regulación anormal de la respuesta de células linfoides. Se ha demostrado que tales células sufren una persistente activación (tanto policlonal inespecífica, como oligoclonal específica), que conduce a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra ácidos nucleicos, proteínas y partículas ribonucleoproteínicas (Figura 3).

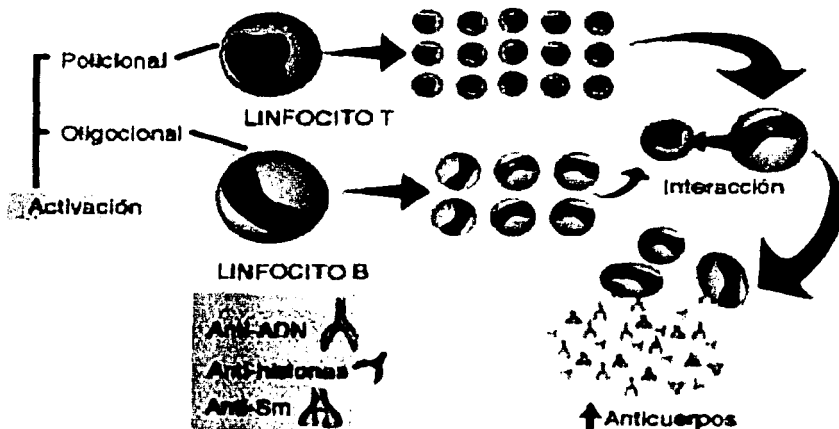


Figura 3. La activación inespecífica y/o específica y la hiperactividad de linfocitos T y B, junto con la disfunción de los mecanismos de regulación negativa conducen a la producción de autoanticuerpos en los pacientes con (LES)

Los estudios realizados por el grupo de trabajo del doctor Yehuda Shoenfeld, de la universidad de Tel Aviv, han demostrado la participación del sistema idiotipo-antiidiotipo en el desarrollo del lupus eritematoso sistémico. Mediante modelos experimentales murinos, encontraron que la enfermedad puede ser inducida por medio de la transferencia pasiva de anticuerpos anti-ADN, portadores de idiotipos patogénicos (como el idiotipo 16/6).

Muchas de las manifestaciones clínicas del (LES) son consecuencia de lesión de los tejidos por vasculopatía mediada por complejos inmunes.<sup>(71)</sup> Otras, como la trombocitopenia o el síndrome de antifosfolípidos, resultan de los efectos directos de los anticuerpos a las moléculas de superficie celular o a los componentes séricos.

Además de la especificidad antigénica de los anticuerpos, sus otras cualidades son determinantes importantes de la patogenicidad de los complejos inmunes que forman. Los complejos compuestos por anticuerpos que activan fuertemente el complemento son los más patógenos.<sup>(72)</sup> Las variables adicionales incluyen el tamaño de los complejos inmunes al igual que el funcionamiento de los mecanismos de aclaramiento de éstos.<sup>(73,74)</sup> El riesgo de desarrollar ciertas manifestaciones como la nefritis, también es determinado, en parte, por los genes HLA clase II del paciente.<sup>(75,76)</sup>

Por qué tantos anticuerpos diferentes desarrollados en pacientes con (LES) constituyen un aspecto principal en la patogenia de la enfermedad. Existen 2 hipótesis principales pero no mutuamente excluyentes. Una es que los anticuerpos formados por linfocitos B son estimulados en una forma relativamente no específica, la llamada activación de células B policlonal.<sup>(77)</sup> Esta teoría puede considerarse dada la variedad extraordinaria de antígenos con los que pueden reaccionar los anticuerpos de un paciente particular. Los estimulantes de células B policlonal investigados incluyen la proteína por choque de calor (heat-shock protein) formadas por células bajo condiciones de estrés<sup>(78)</sup> y superantígenos que pueden activar no específicamente algunos receptores de linfocitos T y por tanto, brindar estímulos a las células B.<sup>(79)</sup>

La segunda hipótesis es que la respuesta inmune en el (LES) es específicamente estimulada por antígenos. La evidencia más precisa a su favor es que las moléculas de anticuerpos que se forman con el tiempo muestran evidencias de reajuste de genes y mutación somática que son característicos de una respuesta estimulada por antígenos.<sup>(80)</sup> El resultado es una población de anticuerpos más homogénea con mayores afinidades para el estímulo de los antígenos.<sup>(81)</sup> La aparición relativamente frecuente, en el mismo paciente, de anticuerpos a más de una determinante en una sola molécula, como anti-Ro y anti-La, también indica una función primaria de los antígenos.

Hay 2 preguntas sobre la última teoría que son necesarias: Cuál es la naturaleza de los antígenos provocadores y por qué son tantos y Son los antígenos verdaderamente autólogos, es decir, son ellos componentes nativos posiblemente alterados de algún modo, lo que los hace inmunogénicos. Alternativamente, los inmonógenos pueden ser exógenos pero inducen una respuesta de tipo autoanticuerpo porque semeja a los constituyentes normales del organismo, un proceso conocido como mimetismo molecular. Los constituyentes normales del cuerpo pueden hacerse más inmunogénicos por infección, exposición a la luz solar u otros agentes ambientales capaces de incitar inflamación u otras alteraciones del tejido. Por ejemplo, los anticuerpos humanos a DNA reaccionan preferiblemente con fragmentos de DNA que han sido expuestos a especies oxígeno-reactivas tales como las generadas por la inflamación.<sup>(82)</sup> La amplificación por la reacción en cadena de polimerasa del DNA extraído de complejos inmunes circulantes puede dar una nueva visión del problema.<sup>(83)</sup> Los virus son la fuente de antígenos extraños más probables. Aunque no existe una evidencia directa que implique a ninguno de ellos, se ha hallado que el anti-Sm reacciona en forma cruzada con la proteína gag-p24 hallada en los retrovirus y el anti-Ro con una proteína nucleocápside en los virus de la estomatitis vesicular.<sup>(84,85)</sup>

Los mecanismos complejos que rigen la cantidad y especificidad de los anticuerpos se han venido elucidando lentamente.<sup>(86)</sup> Una pérdida de tolerancia inmune es característica de la mayoría de los modelos animales del (LES)<sup>(87)</sup>

Las células madres linfocitarias anormales, la función defectuosa del Timo y la insuficiencia de mecanismos supresores periféricos han sido todos implicados en la patogénesis del (LES) en animales. Recientemente, se han obtenido ratones transgénicos capaces de producir anti-ADN a punto de partida de los linfocitos. Estas clonas no sólo evaden la supresión inmune sino que también pueden causar nefritis.<sup>(88)</sup> Los anticuerpos dirigidos contra células T, incluyendo las moléculas de membrana que median sus respuestas, son detectados regularmente en pacientes con (LES)<sup>(89)</sup> todavía no está clara la función de éstos en la patogénesis de la autoinmunidad, inclusive si la respuesta autoinmune es guiada por antígenos, pudiera ser necesario un trastorno general de la tolerancia inmune, que es una función dependiente de linfocitos T, para explicar la variedad de autoanticuerpos que pueden detectarse en un sólo paciente.<sup>(90)</sup>

El factor genético en la patogénesis del (LES) es apoyado fuertemente por estudios en humanos y animales en los que se desarrolla espontáneamente la enfermedad. La evidencia en los seres humanos apunta hacia un gen o genes unidos a HLA-DR y locus DQ en el complejo de respuesta inmune clase II.<sup>(91)</sup> Una predisposición genética pudiera depender de cualquier número de las variables previamente mencionadas, como la determinación de antígenos para los que

fallan la tolerancia, las características de los anticuerpos que están formados y los mecanismos de aclaramiento de complejos inmunes.

Se ha estudiado la predisposición del (LES) en gemelos.<sup>(92)</sup> Los pares digigóticos tienen una tasa de concordancia que es similar a la de otros miembros de la familia pero todavía es de 6 a 8 veces mayor que la de personas no relacionadas. Por otra parte, la tasa de concordancia en gemelos homocigóticos está entre el 30 y 50 %.<sup>(93)</sup> Aunque estos hallazgos ofrecen una gran evidencia de factores genéticos, también sugieren que las causas ambientales son igualmente importantes. Una observación intrigante es que los perros que pertenecen a pacientes con (LES) tienen (ANA) positivo más a menudo que los pertenecientes a personas sin la enfermedad.<sup>(94)</sup>

Se reconoció la incidencia predominante de (LES) en mujeres durante los años reproductivos desde los estudios iniciales de la enfermedad. La respuesta inmune en animales está fuertemente influida por las hormonas sexuales. Los injertos de timo en cepas de ratón en los que se desarrolla espontáneamente una enfermedad semejante al (LES) pueden inducir la enfermedad en cepas histocompatibles en las que el (LES) no se desarrolla de otra manera. El modelo depende de los procedimientos experimentales para crear un medio hormonal femenino en el receptor. Sin embargo, la evidencia de que la evolución del lupus en seres humanos puede estar influido por la manipulación hormonal no es concluyente.<sup>(95,96)</sup> El uso de medicamentos para el control de la natalidad con grandes cantidades de estrógenos puede empeorar la enfermedad activa, pero los datos sobre el lupus en general son contradictorios.<sup>(97)</sup> Algunos pacientes con (LES), tanto del sexo masculino como del femenino, tienen niveles de prolactina anormalmente altos, una hormona que tiene diferentes efectos en la respuesta inmune.<sup>(98)</sup> Finalmente, el estudio de la psiconeurología puede demostrar vías en las cuales los neurotransmisores pueden tener influencias en la inmunidad e inflamación.<sup>(99)</sup>

#### **4. Manejo terapéutico.**

##### **4.1 Concepto de manejo terapéutico**

Los pacientes con inmunodeficiencias celulares presentan una elevada susceptibilidad al desarrollo de infecciones recurrentes y severas. Por ello además de la terapia específica, es necesario informar al paciente y su familia sobre la necesidad de adoptar hábitos que permitan prevenir el desarrollo de infecciones o agravamiento si ya se tienen. Los objetivos del manejo médico incluyen la prevención y tratamiento de infecciones, el mantenimiento de una nutrición adecuada y evitar los problemas relacionados con la enfermedad crónica (secuelas, mala calidad de vida, mortalidad temprana), así, se recomienda un

manejo interdisciplinario que aporte orientación especializada en cada aspecto relacionado con la salud del paciente inmunodeficiente.

Por ello, la labor del médico y de todos los profesionales de la salud (farmacéutico, enfermera, etc.) es de suma importancia ya que se tiene que tener un estricto control en cuanto a la farmacoterapia, administrada a este tipo de pacientes, en aspectos como posología, interacciones medicamentosas y otros aspectos terapéuticos, que el profesional farmacéutico puede orientar al médico y paciente. Por esto, el paciente debe de conocer aspectos importantes en su terapia, así como problemas que se pueden presentar por una mala administración o incumplimiento de la misma. Los fármacos son de suma importancia en la recuperación de la salud por parte del paciente pero, también la exactitud del diagnóstico del médico y el grado de severidad de la enfermedad, la combinación de ambos conllevará a una mejor elección de la terapia, tanto farmacológica como no farmacológica.

El médico junto con el farmacéutico deberá elegir el fármaco o los fármacos iniciales entre un grupo de alternativas, siempre orientado con la información máxima posible, y de manera cuidadosa para evitar riesgos y aumento de interacciones farmacológicas que puede ser perjudicial para el paciente.

Dentro de las consideraciones que debe tener un farmacéutico, para llevar un manejo terapéutico adecuado, y en el cual debe apoyar al médico en la actualidad, se tienen los siguientes:<sup>(100)</sup>

1. La talla y el peso corporal influyen en la acción y efecto de algunos fármacos, por ejemplo a mayor peso y talla se puede necesitar una dosis mayor, siendo lo contrario en su contraparte.

2. La edad del individuo influye siempre en la acción y efecto de los fármacos, los niños y los ancianos requieren menores dosis, no siendo igual para los adultos, ya que esto dependerá también si existe algún problema de eliminación del fármaco.

3. Las reacciones adversas son muy importantes, ya que la posibilidad de que surjan suele ser impredecible y a veces no se puede explicar. Esta puede manifestarse como alergia a un fármaco después de administrarse varias dosis, por ello, el paciente puede quedar sensibilizado al fármaco, esto es, este último se ha vuelto un antígeno que desencadena la producción de anticuerpos, estas reacciones pueden ser insignificantes o graves y pueden manifestarse por muy diversas formas y síntomas.

4. Reacciones secundarias de los fármacos, se maneja a este término como una reacción anormal a un producto farmacéutico, siendo esta distinta a la que habría de esperarse normalmente con su uso en dosis específicas.

5. Interacciones farmacológicas, este es un fenómeno que se presenta cuando se administran dos sustancias o más simultáneamente, alterándose el

efecto que normalmente producen ellas por separado. A mayor número de fármacos administrados, mayor puede ser el riesgo de interacciones farmacológicas.

6. Vía de administración, es el camino por el cual el fármaco llega a su sitio de acción.

No cabe duda, que el médico necesita del apoyo de profesionales de la salud como farmacéutico, el cual se debe considerar como un experto en fármacos, ya que conoce sus usos, acciones, acondicionamiento y fabricación, así como el desarrollo de los mismos, por ello es importante tener en consideración su opinión para un manejo adecuado del paciente, en cuanto a su terapia farmacológica y terapéutica.

#### **4.2 Fundamentos generales de la terapia farmacológica del (LES)**

El tratamiento es determinado en gran medida por las manifestaciones individuales de la enfermedad más que por el diagnóstico primario. No existen evidencias de que el tratamiento profiláctico con una dosis baja de glucocorticoides sea beneficioso. A pesar del hecho de que la evolución del lupus en ratones puede ser modificada por inanición o una dieta con elevados ácidos grasos n-3 no saturados, existen pocos informes sobre los efectos de la dieta en la evolución de la enfermedad en humanos<sup>(101,102)</sup>

La artritis y la serositis a menudo pueden ser controladas por aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos. La hidroxycicloroquina y la quinacrina son efectivas para muchas de las manifestaciones dermatológicas excepto para la paniculitis y las que son causadas por arteritis. Los pacientes deben usar cremas solares y evitar la exposición intensa al sol. La trombocitopenia y la anemia hemolítica, usualmente responden a una dosis moderada de glucocorticoides. El danazol, la vincristina intravenosa en dosis bajas, la ciclofosfamida o la esplenectomía son usadas cuando la trombocitopenia es resistente al tratamiento con glucocorticoides<sup>(103,104)</sup> Como en los pacientes con lupus está aumentado el riesgo de bacteremias, se debe considerar con cuidado la decisión de realizar esplenectomía. La leucopenia con poca frecuencia requiere tratamiento y probablemente no es una determinante principal de la predisposición a la infección. Cuando ocurre infección, el recuento de leucocitos usualmente aumenta. Un cambio marcado hacia la izquierda en el recuento diferencial puede asociarse en la leucopenia, inclusive en ausencia de infección. La inflamación del pulmón o el corazón relacionada con el lupus necesita tratamiento con corticoides. Es usualmente suficiente una dosis inicial entre 45 y 60 mg diarios.

No existen guías absolutas para el tratamiento de la nefritis por lupus. Aunque la proliferación mesangial es comúnmente hallada cuando a los pacientes con proteinuria ligera se les hace biopsia renal, sólo del 15 al 20 % de ellos



finalmente tendrán glomerulitis más grave. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides o de otro tipo prevengan el progreso. Incluso cuando el análisis de orina sugiere una glomerulonefritis más grave, ésta puede ser de una naturaleza focal relativamente benigna. El uso de la biopsia para confirmar la presencia de la enfermedad en esta etapa no es útil desde el punto de vista pronóstico, aunque sí se halla glomerulonefritis proliferativa precoz la mayoría de los médicos recomiendan inmunosupresión inmediata. Cuando la función es normal, comúnmente se hace un intento para controlar el proceso con esteroides durante 1 ó 2 meses antes de iniciar tratamiento inmunosupresor.<sup>(105)</sup> Una disminución de la tasa de filtración glomerular o cualquier aumento de las concentraciones de creatinina sérica en ausencia de factores extrarrenales es indicación para un tratamiento más agresivo.<sup>(106)</sup>

Los estudios han demostrado que para pacientes con glomerulonefritis lúpica grave, un régimen que incluya ciclofosfamida resulta más efectivo en preservar la función renal que un tratamiento con glucocorticoides solo.<sup>(107)</sup> y es probablemente más eficaz que la combinación prednisona-azatioprina.<sup>(108)</sup> El uso de dosis pulsadas elevadas de ciclofosfamida administradas por vía intravenosa a intervalos de un mes, más bien que dosis diarias bajas, es menos tóxico para la vejiga y parece ser igualmente efectivo.<sup>(109)</sup> La administración de dosis pulsadas coincidiendo con la menstruación puede ayudar a reducir, pero no eliminar, el riesgo de esterilidad.<sup>(110)</sup> Estos estudios de ciclofosfamida, que son los que más abundan, han sido criticados debido a un número de problemas metodológicos, incluyendo el paso de pacientes de protocolos viejos a nuevos, la comparación de grupos tratados secuencial y simultáneamente, la inclusión de algunos pacientes con anomalías membranas y el uso de cantidades relativamente pequeñas de pacientes en tratamiento en las etapas finales de los estudios.<sup>(111)</sup>

Se ha defendido el uso de agente antitrombóticos en el tratamiento de la nefritis por lupus, pero esto no ha sido estudiado de forma controlada.<sup>(112)</sup> Otros enfoques terapéuticos en investigación incluyen la infusión intravenosa de anticuerpos monoclonales que destruyan o inactiven los grupos de linfocitos<sup>(113)</sup> y la extracción de anticuerpos anti-DNA, mediante inmunoadsorción extracorpórea.<sup>(114)</sup> La ciclosporina no es efectiva en dosis que no son nefrotóxicas.<sup>(115)</sup> No se ha observado beneficio a largo plazo con el uso de la plasmaféresis,<sup>(116)</sup> aunque todavía existen grupos que lo proponen como tratamiento de la insuficiencia renal aguda con hemorragias pulmonares.

Algunos pacientes tendrán insuficiencia renal de 5 a 10 años después de haber sido tratados por nefritis aguda. Puede existir poca evidencia de nefritis activa, excepto por la proteinuria estable. La identificación temprana de tales pacientes y su tratamiento es problemático.

Una contribución importante para nuestra comprensión del tratamiento de la nefritis por lupus ha sido la identificación de una etapa de la enfermedad renal para la que ninguno de los tratamientos actuales es efectivo.<sup>(117)</sup> La determinación del Índice de cronicidad sobre la base de características morfológicas es difícil,<sup>(118)</sup> pero cuando los resultados son inequívocos, el uso de un índice como éste permite una decisión para interrumpir el tratamiento intensivo potencialmente perjudicial y preparar para la diálisis y finalmente el trasplante renal. Después de un período de diálisis algunos pacientes recuperan la función renal suficientemente como para permitir que ésta se interrumpa al menos temporalmente.<sup>(119)</sup> El trasplante renal en pacientes con nefritis por lupus ha sido notablemente exitoso.<sup>(120)</sup> Por razones no claras, la remisión clínica de otras manifestaciones de la enfermedad a menudo acompañan a la uremia.<sup>(121)</sup>

El tratamiento de muchas de las manifestaciones del SNC resulta más inseguro que el de la nefritis. Como se ha mencionado, es importante determinar si las anomalías metabólicas coincidentes, las convulsiones, la toxicidad medicamentosa o la depresión están presentes. Los hechos tromboembólicos relacionados con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos requieren anticoagulación. Las manifestaciones del SNC difusas que probablemente reflejan angiopatía primaria son comúnmente tratadas con dosis elevadas de glucocorticoides intravenosos u orales, pero la irregularidad en los resultados y las tasas elevadas de complicaciones, incluyendo infección, convulsiones y muerte,<sup>(122)</sup> asociados con este tipo de tratamiento han incitado a la búsqueda de alternativas. La ciclofosfamida administrada en regímenes pulsados ha sido útil en ensayos recientes,<sup>(123,124)</sup> pero varios de estos estudios incluyeron tratamientos con dosis relativamente elevadas de esteroides.

No hay lineamientos establecidos para atender a pacientes con (LES) activo durante el embarazo.<sup>(125)</sup> Para aquéllos que han tenido complicaciones relacionadas con anticuerpos antifosfolípidos se emplea un número de regímenes anticoagulantes diversos.<sup>(126)</sup>

El tratamiento con glucocorticoides es una causa de morbilidad en pacientes con lupus. Una causa sobresaliente de muerte en estadios tardíos de la enfermedad se debe a aterosclerosis coronaria, relacionada en parte al tratamiento esteroideo.<sup>(127)</sup> Cada decisión en comenzar o intensificar el tratamiento con esteroides necesita ser analizada cuidadosamente. Se debe alentar a los pacientes a usar antiinflamatorios no esteroideos o agentes antipalúdicos para síntomas relativamente benignos.<sup>(128,129)</sup> para muchos pacientes con manifestaciones más graves, el tratamiento inmunosupresor con dosis bajas puede ser preferible al intensivo prolongado con esteroides.

**Tratamiento Farmacológico  
en Pacientes con Lupus  
Eritematoso Sistémico(LES)**

### 4.3 Tratamiento Farmacológico

**Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento farmacológico del Lupus eritematoso Sistémico (LES)**

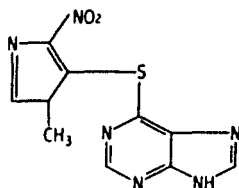
<b>Fármaco</b>	<b>Clasificación farmacológica</b>
Azatioprina	Inmunosupresor
Bromocriptina	Inhibidor de prolactina
Ciclofosfamida	Antineoplásico
Ciclosporina A	Inmunosupresor
Dapsona	sulfona
Metotrexato	Antineoplásico
Micofenolato de Mofetilo	Inmunosupresor
Prednisona	Corticosteroide
Tacrolimus	Inmunosupresor
Talidomina	Inmunosupresor
Dehidroepiandrosterona (DHEA)	Esteroides Suprarrenocorticales
Fludarabina	Antineoplásico
Cladribina	Antineoplásico

Tabla No.2 Clasificación farmacológica de fármacos empleados en el tratamiento farmacológico del (LES).

A continuación se describe la farmacología de cada uno de los fármacos empleados en la terapia del (LES)

#### 4.3.1 Azatioprina.

##### Estructura Química



La azatioprina es 6-[(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-yl)tio]-1H-purina. La azatioprina (AZA) es usado para el tratamiento de las manifestaciones de amplio espectro del (LES) <sup>(130,131)</sup> Este fármaco se ha utilizado en pacientes con lupus Nefritis (LN). La eficacia de este fármaco es controversial en el tratamiento de proliferación difusa de glomerulonefritis (DPGN). Sin embargo, (AZA) provee eficacia, en el tratamiento de la (DPGN) en asociación con pulsos esteroides <sup>(132)</sup>. Además en un estudio retrospectivo, la prednisolona (1 mg/kg/día) y (AZA) 2.5 mg/kg/día puede ser asociado a resultados obtenidos con pulsos de ciclofosfamida en un grupo de 24 pacientes con (LES) con (DPGN) <sup>(133)</sup>

##### Mecanismo de acción

Después de exposición a varios nucleófilos como el glutatión, la azatioprina se desdobla en forma de 6-mercaptopurina, que a su vez puede ser transformada en nucleótido de 6-mercaptopurina, todo lo cual culmina en inhibición de la síntesis de purina de novo o anabolismo, hasta Tio-IMP, que como un nucleótido fraudulento interfiere en la vía de "recuperación" de fragmentos en la síntesis de purina. Tio-IMP se transforma más adelante en Tio-GMP y al final en Tio-GTP, todo lo cual culmina en daño de DNA, al intercalar Tio-GMP en el esqueleto de DNA. Es interesante que en estudios in vitro, la azatioprina ha sido un inmunosupresor más eficaz que la propia 6-mercaptopurina. No se ha esclarecido la razón de la superioridad de la zatioprina, pero pudiera reflejar referencias en la captación del fármaco en células "objetivo"; la conversión local de azatioprina en mercaptopurina en las células objetivo, encargadas de los efectos inmunitarios, o de diferencias farmacocinéticas en el metabolismo de la azatioprina y la 6-mercaptopurina. <sup>(137)</sup>

### **Farmacocinética**

(azatioprina) es un imidazol de la 6-mercaptopurina y muchos de sus efectos biológicos son similares a los de la 6-mercaptopurina. se absorbe muy bien después de su administración oral, desdoblándose en 6-mercaptopurina y metilnitroimidazol. La 6-mercaptopurina atraviesa fácilmente la membrana celular transformándose intracelularmente en tioanálogos de la purina y entre estos está el ácido ticuasínico que es el principal nucleótido activo. La azatioprina o la 6-mercaptopurina derivada in vivo de la azatioprina son rápidamente eliminados de la sangre por un proceso de oxidación o de metilación y después de 8 horas ni azatioprina o 6-mercaptopurina puede detectarse en la orina. con las dosis usuales se obtienen niveles hemáticos de azatioprina o de 6-mercaptopurina muy bajos, inferiores a 1 mcg /ml.<sup>(198)</sup>

### **Interacciones medicamentosas.**

Como ocurre con la 6-mercaptopurina sola, la administración conjunta de alopurinol y azatioprina puede intensificar la toxicidad de ésta, debido a que el alopurinol inhibe la xantina oxidasa, una enzima de suma importancia en el catabolismo de varias purinas, incluida la 6-mercaptopurina. Por tal razón la administración conjunta de ambos ocasiona un mayor exposición de las células a la 6-mercaptopurina, con lo cual se intensifica la toxicidad. En términos generales es mejor no utilizar uno o otros productos juntos. Cuando haya necesidad de darlos juntos se recomienda disminuir en 65 a 75% la dosis de azatioprina respecto de la dosis usual de este producto solo<sup>(198)</sup>. (Ver anexo No. 1).

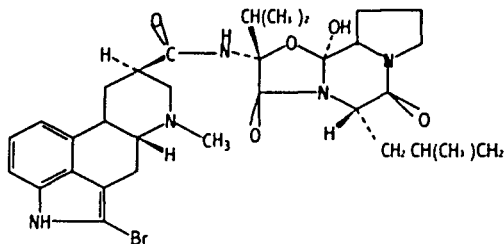
### **Vía y dosis de administración**

(Azatioprina) administrada por vía oral, se utiliza principalmente como inmunosupresor para facilitar la sobrevivencia de trasplante de órganos y tejidos y en estos casos la dosis usual es de 1 a 5 mg/kg diario dependiendo de cuales otros agentes se emplean al mismo tiempo.

En otras afecciones, sea en adultos como en niños, la dosis usual no excede de los 3 mg/kg/día y debe reducirse de acuerdo a la respuesta clínica y a la tolerancia hematológica. En el tratamiento de la neoplasia, la dosis de inducción es de 2.5 mg/kg/día para después pasar a dosis de mantenimiento de 1.5 a 2.5 mg/kg/día.<sup>(198)</sup>

### 4.3.2 Bromocriptina

#### Estructura Química



La bromocriptina 2-bromo- $\alpha$ -ergocriptin.

#### Mecanismo de acción

La prolactina puede jugar un rol importante en la respuesta inmune y la actividad del (LES) <sup>(146)</sup> Sobre las bases de estas consideraciones, bromocriptina es un inhibidor selectivo de la secreción de prolactina, y es propuesta para beneficios de algunas enfermedades autoinmunes.

Esta hipótesis, ha sido estudiada en dos estudios prospectivos aleatorizados, uno contra placebo. <sup>(147)</sup> y otro contra hidroxicloroquina (HCQ) <sup>(148)</sup> En el primer estudio <sup>(147)</sup>, 66 pacientes tratados con bromocriptina, 2.5 mg/día o placebo, fueron seguidos por 12.5 meses. No se observaron en los 2 grupos en la actividad de la enfermedad o llamaradas/paciente/mes. En el segundo estudio <sup>(148)</sup>, en 24 pacientes con actividad de la enfermedad, con la bromocriptina mostraba la supresión de la actividad de la enfermedad (LES), con resultados comparables a (HCQ).

Sobre la base de estos datos en apariencia, que la bromocriptina tiene un pequeño efecto sobre la actividad de la enfermedad. Por otro lado este fármaco puede ser seguro, ya que los efectos adversos observados son dolor de cabeza y nauseas principalmente.

#### Farmacocinética

(mesilato de bromocriptina) es un agonista del receptor de dopamina, el cual activa los receptores post-sinápticos de la dopamina. Las neuronas dopaminérgicas en el proceso tuberoinfundibular modulan la secreción de prolactina de la hipófisis anterior al secretar factor inhibidor de prolactina (se piensa que puede ser dopamina); en el cuerpo estrado, las neuronas

dopaminérgicas están involucradas en el control de las funciones motoras. Clínicamente, (mesilato de bromocriptina) reduce significativamente los niveles plasmáticos de prolactina en pacientes con prolactina elevada fisiológicamente así como en pacientes con hiperprolactinemia. La galactorrea en estados de hiperprolactinemia patológica se obtiene con niveles de dosis que no afectan la secreción de otras hormonas tróficas de la hipófisis anterior.

Se ha demostrado en experimentos que la bromocriptina induce comportamientos estereotipados a largo plazo en roedores y modifica el comportamiento en ratas con lesiones unilaterales en la sustancia negra.

Estas acciones, características de las producidas por dopamina, son inhibidas por antagonistas dopaminérgicos y sugieren una acción directa de la bromocriptina en receptores dopaminérgicos estrinados.

(mesilato de bromocriptina) es un agente no hormonal, no estrogénico que inhibe la secreción de prolactina en humanos, con poco o ningún efecto sobre otras hormonas hipofisarias, excepto en pacientes con acromegalia, donde reduce los niveles sanguíneos de la hormona de crecimiento en la mayoría de los pacientes. En aproximadamente 75% de los casos con amenorrea y galactorrea, el tratamiento con (mesilato de bromocriptina) suprime la galactorrea completamente, o casi completamente, y se reinician los ciclos menstruales ovulatorios normales.

La menstruación se reinicia normalmente antes de completar la supresión de la galactorrea; el tiempo para lograr ésto es de 6-8 semanas. Sin embargo, algunas pacientes responden en pocos días y en otros puede llevar hasta 8 meses. Es posible que se logre el control de la galactorrea en mayor tiempo, dependiendo del grado de estimulación del tejido mamario antes del tratamiento. Se observa cuando menos una reducción del 75% de la secreción después de 8-12 semanas de tratamiento. Es posible que algunos pacientes no respondan aún después de 12 meses de tratamiento.

En muchos pacientes acromegálicos, (mesilato de bromocriptina) produce una reducción rápida y sostenida de los niveles circulantes de hormona decrecimiento.

(mesilato de bromocriptina) produce sus efectos terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad de parkinson, una condición clínica caracterizada por deficiencia progresiva de la síntesis de dopamina en la sustancia nigra, al estimular directamente los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. En contraste, la levodopa exhibe su efecto terapéutico únicamente después de la conversión a dopamina por las neuronas de la sustancia nigra, las cuales se sabe están disminuidas en esta población de pacientes.



La farmacocinética y metabolismo de bromocriptina en sujetos humanos se estudió con la ayuda de medicamento marcado radiactivamente. 28% de la dosis oral se absorbió por el tracto gastrointestinal. Los niveles sanguíneos después de una dosis de 2.5 mg fueron en promedio 2-3 ng equivalentes/ml. Los niveles plasmáticos se encontraron en el rango de 4-6 ng equivalentes/ml, indicando que los eritrocitos no contenían cantidades apreciables del medicamento y/o sus metabolitos. Experimentos in vitro han demostrado que el medicamento se une en un 90-95% a albúmina sérica.

La bromocriptina se metaboliza completamente previo a su excreción. La mayor vía de excreción del medicamento absorbido es la bilis. Únicamente 2.5-5.5% de la dosis se excreta en orina, toda la dosis administrada (84.0%) se excreta en heces en 120 horas <sup>(190)</sup>

#### **Interacciones medicamentosas**

Puede ocurrir disminución o falta de eficacia en pacientes que reciben mesilato de bromocriptina concomitantemente con medicamentos con actividad antagonista dopaminérgica, por ejemplo, fenotiazinas y butirofenonas. Esto puede ser un problema, particularmente para pacientes tratados con mesilato de bromocriptina por macroadenomas.

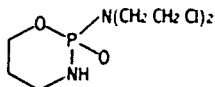
A pesar de que no existe evidencia concluyente que demuestre interacciones entre mesilato de bromocriptina y otros derivados del Ergot, el uso concomitante de estos fármacos no se recomienda <sup>(190)</sup> (Ver anexo No.1).

#### **Vía y dosis de administración.**

El margen terapéutico usual en monoterapia o en tratamiento combinado es de 10-40 mg de bromocriptina al día. En algunos pacientes se necesitarán dosis más elevadas. Por vía oral. <sup>(190)</sup>

#### **4.3.3 Ciclofosfamida**

##### **Estructura química**



La ciclofosfamida es

Aunque la ciclofosfamida es considerada como un tratamiento estandar para los órganos envueltos en LES <sup>(134)</sup>. La ciclofosfamida es generalmente aceptada en el tratamiento en la proliferación del (LN). Estudios realizados por US

National Institute of Health (NIH), provió por vía intravenosa o esteroides para mantener la función renal. El 76% de pacientes tratados con ciclofosfamida vía intravenosa tuvieron una mejor función renal, contra un 37% de pacientes tratados con prednisona sola. <sup>(135,136)</sup>

El uso extenso de la ciclofosfamida consiste en pulsos mensuales de 1g/m<sup>2</sup> durante 6 meses, siguiendo por trimestres pulsos por 2 años adicionales <sup>(136,137)</sup>

Corticosteroide, como la prednisona o pulsos de metilprednisolona, son también dados, sin embargo, pueden presentarse efectos colaterales con este régimen, tales como infecciones, ovario prematuro. Aunque la eficacia de largo curso (2 años) y corto curso (6 meses) de ciclofosfamida en la prevención de la función renal, puede ser no mostrada estadísticamente. En corto plazo puede ser preventivo en la prevención de exacerbaciones de (LN). <sup>(138)</sup>. Por estas razones – la alta toxicidad de largo curso y más reactivaciones con corto curso – se han propuesto nuevos aprovechamientos, esto incluye, semanalmente bajas dosis de ciclofosfamida con pulsos de 0.5 g, combinando mensualmente con (AZA) manteniendo el tratamiento. Tratamientos fallidos son observados en 15-35% en pacientes tratados con pulsos de ciclofosfamida. <sup>(139)</sup>

La duración de la enfermedad renal, antes del inicio del tratamiento, alta creatinina en suero, biopsia renal, hipertensión y lesiones renales crónicas histológicas, pueden ser un pronóstico negativo para la respuesta al tratamiento. Por esta razón, el tratamiento con ciclofosfamida puede ser agresivo, teniendo un balance negativo, con más riesgos que beneficios. Finalmente, en pacientes embarazadas, no pueden ser tratadas con ciclofosfamida por su potencial teratogénico del fármaco. <sup>(139)</sup>

### **Mecanismo de acción**

La ciclofosfamida es un citotóxico relativamente inespecífico, ya que puede tener efectos más generalizados que inhiben la proliferación de células T y B. <sup>(197)</sup>

### **Farmacocinética**

Grageas es soluble en jugo gástrico. Se cree que se absorbe principalmente en la parte superior del tubo digestivo.

Después de la administración de ciclofosfamida por vía oral, la biodisponibilidad de la ciclofosfamida no metabolizada es de un 90% aproximadamente. Tomando en cuenta el efecto de primer paso de aproximadamente un 8%, el cual a su vez resulta en la producción de metabolitos con actividad citostática, es presumible que la absorción de ciclofosfamida a nivel del tubo digestivo es casi completa.

La unión de ciclofosfamida a proteínas plasmáticas es mínima in vitro. La mayor acumulación de ciclofosfamida se ha encontrado en hígado, intestino, vesícula biliar, riñón, vejiga urinaria, linfáticos, ganglios linfáticos y médula ósea.

Se ha determinado que la vida media de ciclofosfamida en el plasma es de 4 a 8 horas. El valor correspondiente para el metabolito mostaza fosforamida es de 8.7 horas aproximadamente.

Ciclofosfamida es inactivo como citostático in vitro y se activa en forma primaria a través del sistema enzimático microsomal de las oxidasas de función mixta en el hígado, en presencia de oxígeno y NADPH.

Los centros nucleofílicos de la célula (ADN y proteínas) son los sitios a nivel de los que actúan los metabolitos activos y alquilantes de ciclofosfamida. Por ejemplo, es posible demostrar enlaces cruzados en las cadenas de ADN de las levaduras, y como resultado de esto, rupturas en las cadenas de ADN.

Ciclofosfamida y sus metabolitos activos actúan en todas las fases de ciclo celular, pero es más efectivo contra células de proliferación activa que en las células en reposo<sup>(198)</sup>.

#### **Interacciones medicamentosas.**

La acción hipoglucemiante de los hipoglucemiantes orales, puede ser incrementada con la administración simultánea de ciclofosfamida.

Existen algunos indicios de que la administración simultánea de alopurinol y ciclofosfamida puede incrementar considerablemente la frecuencia de depresión de la médula ósea.

Las investigaciones clínicas y de laboratorio han demostrado que la administración simultánea de ciclofosfamida incrementa en forma apreciable la actividad del suxametonio, debido a un descenso acentuado en los niveles de seudocolinesterasa. Esto puede ocasionar apnea prolongada<sup>(198)</sup>. (Ver Anexo No. 1)

#### **Dosis y vía de administración**

Puede administrarse por vía oral o inyecciones intravenosa, intramuscular o intracavitaria.

La forma más empleada, sobre todo al inicio del tratamiento, es la intravenosa. para el tratamiento de sostén, la forma más adecuada es la oral (grageas).

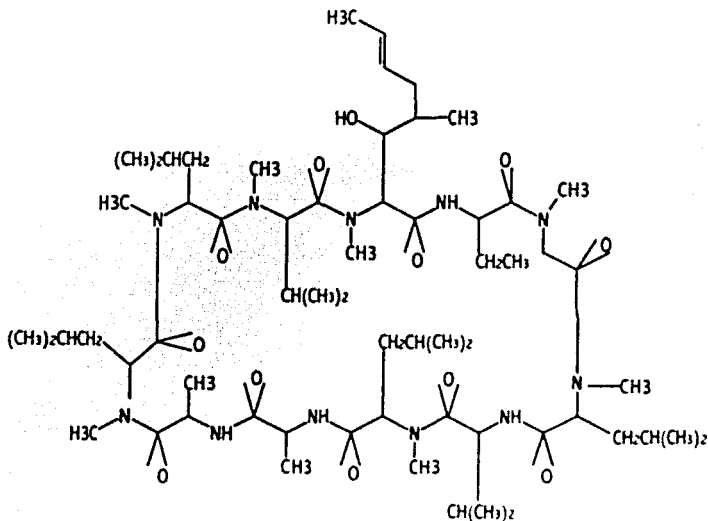
En términos generales, para iniciar el tratamiento, entran en consideración dos esquemas posológicos:

- 1) administración continua de dosis cotidiana que van de 2 a 6 mg/kg (= 150-400 mg).
- 2) tratamiento a dosis masivas y con intervalos:
  - a) de 10 a 15 mg/kg con intervalos de 7 días aproximadamente.
  - b) de 20 a 40 mg/kg con intervalos de 10-20 días.
  - c) de 60 a 80 mg/kg hasta 100 mg/kg con intervalos de 20-30 días.

Una vez lograda la remisión, debe hacerse un tratamiento de sostén con gageas, a dosis de 1 a 4 por día<sup>(199)</sup>.

#### 4.3.4 Ciclosporina A

##### Estructura Química.



La ciclosporina A es  $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ .

El fármaco ciclosporina A (CsA) es usado en transplante de órganos que actúan por selectividad y reversibilidad, inhibiendo la respuesta mediata de las células T. Un dato sobre el uso de (CsA) en (LES) sugiere que este fármaco, puede ser eficiente en el control de la enfermedad en una variedad de manifestaciones presentadas por la misma<sup>(140)</sup> El uso de (Csa) en dosis de 2-4

mg/kg/día a dado como resultado una reducción de la actividad de la enfermedad y requerimientos de esteroides en pacientes con lupus. Recientes reportes muestran que a muy bajas dosis de (CsA) (1mg/kg/día) pueden ser suficientes para el control de algunas manifestaciones de (LES) tales como trombocitopenia. En (LN) es una dosis de 3-6 mg/kg/día es asociado con la reducción de proteinuria, un dato preliminar también sugiere que este fármaco puede mejorar lesiones histológicas<sup>(141)</sup> En 1998 Tam et al. Reportaron los resultados de un estudio abierto prospectivo de (CsA) en 17 pacientes con nefritis tipo IV. Sobre una biopsia renal en 12 meses los autores observaron que todos los pacientes tuvieron cambios a una glomerulonefritis tipo II, con una significativa reducción en la actividad, pero no cambios en el índice de cronicidad. La mayor parte de los efectos colaterales asociados con el uso de (CsA) pueden ser hipertensión (40—100% de los pacientes), hirsutismo (8-30%) e hipertrofia gingival (10-18%). La (CsA) puede ser un importante fármaco para minorar el involucramiento de órganos por LES<sup>(139)</sup>

### **Mecanismo de acción**

La ciclosporina posee un efecto inhibitor altamente selectivo en los linfocitos T y suprime la respuesta celular temprana a estímulos antigénicos y reguladores. El efecto inmunosupresor aparece después de que se forma un complejo heterodimérico que consiste en ciclosporina ligada a una proteína receptora citoplasmática, la ciclofilina. Después de lo anterior, el compuesto se liga a calcineurina e inhibe la actividad de fosfatasa de serina/treonina estimulada por calcio, que es de máxima importancia para la desfosforilación de proteínas reguladoras citosólicas, las que después de eliminar el fosfato son translocadas al núcleo para servir como subunidades del complejo de factor de transcripción (Schreiber, 1992). La activación de células T intensifica la transcripción de diversos genes de dichas células, que codifican citocinas específicas, en particular la interleucina-2, y algunos protooncogenes, en receptores de citosina escogidos (como receptor de IL-2). La consecuencia de la unión de ciclosporina con su receptor ciclofilina es la inhibición de la actividad de calcineurina y la supresión de los fenómenos estimulados por ésta última. La ciclosporina también atenúa la producción de IL-2, por una mayor expresión del factor transformante de crecimiento  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ), que es un inhibidor potente de la proliferación de células T estimuladas por IL-2, y la generación de linfocitos T citotóxicos con especificidad de antígenos. La mayor expresión de TGF-  $\beta$  puede contribuir al efecto inmunosupresor global producido por la ciclosporina (Suthanthiran y Strom, 1994; Wiederrecht, 1993)<sup>(137)</sup>.

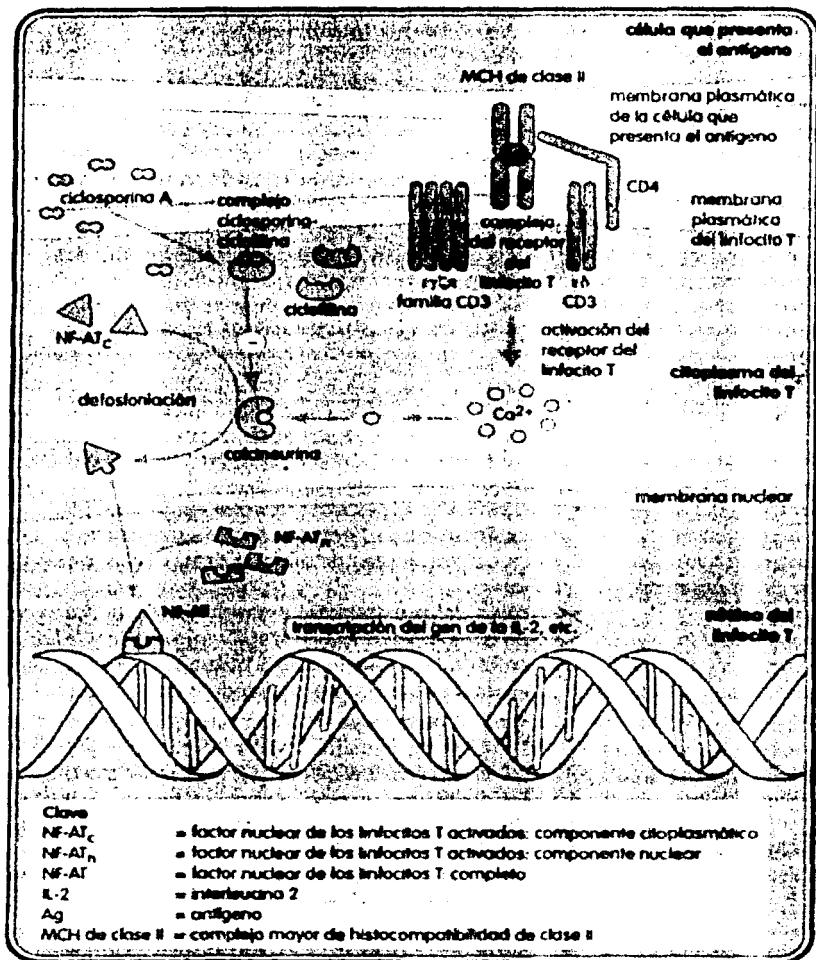


Fig. 4 Mecanismo de acción de la Ciclosporina A

### **Farmacocinética**

Después de la administración oral de (ciclosporina a), las concentraciones sanguíneas máximas se alcanza en 6 horas. La biodisponibilidad absoluta de la solución oral es de 20-50% en estado de equilibrio. La ciclosporina a se distribuye en gran medida fuera del volumen sanguíneo. En el plasma el 90% aproximadamente está ligado a las lipoproteínas.

(Ciclosporina A) se metaboliza ampliamente transformándose en por lo menos 15 metabolitos, su eliminación principal es por vía biliar y sólo el 6% de la dosis oral se excreta por la orina. Independientemente de la dosis o la vía de administración, la vida media terminal de eliminación de la sangre es de aproximadamente 19 horas.

(Ciclosporina A) es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos. Es un potente inmunosupresor que en animales ha demostrado prolongar la supervivencia con alotrasplantes de corazón, riñón, piel, páncreas, pulmón, médula ósea e intestino delgado.

Aun cuando no se conoce claramente su mecanismo de acción, los estudios en animales sugieren que (Ciclosporina A) bloquea los linfomas durante la fase g2 o al comienzo de la fase g1 del ciclo celular, además de actuar de manera específica y reversible sobre los linfocitos, inhibe la producción y la liberación de las linfocinas incluyendo la interleucina 2 (IL-2).

Contrariamente a los citostáticos presenta muy escasa acción depresora sobre la médula ósea y no tiene ningún efecto sobre la función de las células fagocitarias <sup>(198)</sup>

### **Interacciones medicamentosas**

La ciclosporina interactúa con varios fármacos de uso común. No se ha dilucidado el mecanismo o mecanismos de los que dependen muchas de estas interacciones. La eliminación del fármaco se apresura si se administra junto con fenobarbital, fenilhidantoína, trimetropim-sulfametoxazol y rifampicina, más bien como consecuencia de inducción del sistema de citocromo P450 en el hígado. Tal interacción disminuye los niveles de ciclosporina, con los cuál se produce rechazo de órganos trasplantados <sup>(197)</sup> (Ver anexo No.1).

### **Vía y dosis de administración.**

Se administra por vía oral e intravenosa.

(Ciclosporina A) debe ser administrada únicamente por médicos con experiencia en el tratamiento con inmunosupresores en pacientes sometidos a trasplante de órganos o médula ósea. La vigilancia ulterior de los pacientes que reciben este medicamento debe efectuarse en centros que cuenten con las instalaciones y el apoyo médico adecuado para el mantenimiento de la terapia y el control de los pacientes.

Las dosis que a continuación se especifican tienen únicamente un valor indicativo. Se necesita un control rutinario de los niveles de ciclosporina a obtenibles por RIA (radioinmunoensayo) o HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) para tener una guía que determinara las dosis reales de cada paciente.

Cuando se utiliza (ciclosporina A) en solución oral, ésta puede diluirse con leche, bebida de chocolate o jugo de fruta. En caso de utilizar la solución inyectable, el contenido de la ampolleta debe diluirse en una proporción de 1:20 a 1:100 con solución salina normal o con solución glucosa al 5% y administrarse en infusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas. La solución inyectable se reserva para pacientes que no pueden tomar el medicamento por vía oral inicialmente, recomendándose pasar a la vía oral, tan pronto como sea posible.

La dosis recomendada por vía intravenosa corresponde aproximadamente a un tercio de la dosis oral.

En trasplantes de órganos se administra inicialmente una dosis oral de 10 a 15 mg/kg de peso, 4 a 6 horas antes de la intervención, esta dosis se mantiene por una o dos semanas después de la operación reduciéndola progresivamente hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2 a 6 mg/kg/día.

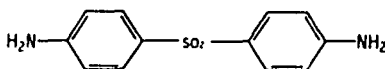
Si se utiliza la administración por infusión intravenosa la dosis será de 2 a 6 mg/kg/día, pasando a la vía oral tan pronto como sea posible. En trasplante de médula ósea se administra dosis inicial de 3 a 5 mg/kg/día el día previo al trasplante, preferiblemente por infusión intravenosa. Se continúa con esta dosis hasta por 2 semanas para después pasar a la vía oral con dosis diaria de mantenimiento de 12.5 mg/kg/día que durará 3 a 6 meses, posteriormente reducir la dosis paulatinamente hasta llegar a cero.

Para la solución oral una vez utilizada la pipeta dosificadora, se debe limpiar, secar con pañuelo de papel y reponerla en el estuche; para la solución inyectable evitense recipientes de plástico. (ciclosporina a) no debe administrarse con otros inmunosupresores distintos de los corticosteroides<sup>(199)</sup>



### 4.3.5 Dapsona

#### Estructura Química



La dapsona es 4,4'-sulfonilbisbenzenoamina.

La dapsona es un fármaco usado en el tratamiento de dermatitis herpetiformis y es un fármaco antimicrobacterial en lepra. Un número de casos reportados y pequeñas series sobre el uso de dapsona en (LES) han sido publicados. Dosis oral de 25-100mg /día, puede haber mostrado efectividad en lesiones vasculares, lupus subcutáneo, cutáneo, úlceras orales, leucopenia severa y trombocitopenia <sup>(144,145)</sup> Los principales efectos colaterales de la dapsona son hematológicos (hemólisis) y neurológicos, por ello es necesario su monitoreo. Este fármaco puede ser considerado como un tratamiento de segunda línea, principalmente en casos de lupus cutáneos resistente a terapias convencionales.

#### Mecanismo de acción

La dapsona ha estado en uso clínico durante casi 50 años, se utiliza en dermatología por sus propiedades antiinflamatorias, particularmente en la enfermedad pustular estéril no infecciosa de la piel. La dapsona evita la intensificación metabólica súbita por mielperoxidasa, y suprime la emigración de neutrófilos al bloquear la adherencia mediada por intergrina (Booth, 1992). Además la dapsona inhibe la adherencia de anticuerpos a neutrófilos, efecto que quizá tenga importancia en enfermedades cutáneas de origen autoinmunitario (Thuong-Nguyen, 1993)<sup>(197)</sup>

#### Farmacocinética

La dapsona es absorbida lenta y casi completamente por el tubo digestivo. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de dapsona en plazo de una a tres horas después de la administración, pero el fármaco puede descubrirse durante 8 a 12 días.

Cuando se dan dosis repetidas, pueden descubrirse indicios del compuesto hasta 35 días después de interrumpida la terapéutica. Una dosis de 100 mg de dapsona al día produce un promedio de 2 µg de dapsona "libre" por gramo de sangre o de tejido no hepático. El 50% aproximadamente de la droga está unido a proteína plasmática.

Las sulfonas se distribuyen por toda el agua corporal y en todos los tejidos. Tienen afinidad por la piel y los músculos, especialmente por el hígado y el riñón; en estos órganos se encuentran indicios del medicamento hasta tres semanas después de haber suspendido el tratamiento. Las sulfonas se mantienen largo tiempo en la corriente sanguínea por reabsorberse de bilis en el intestino; por eso conviene interrumpir periódicamente el tratamiento. La dapsona es acetilada en el hígado, el grado de acetilación está determinado genéticamente.

La eliminación urinaria de sulfonas varía según el tipo de droga; el 70 al 80% de una dosis es eliminada en esta forma. La droga se encuentra dentro de la orina como un mono-n-glucurónido acidolábil y un mono-n-sulfamato, además de un número desconocido de metabolitos no identificados. dapsona disminuye netamente la eliminación urinaria de los metabolitos de dapsona<sup>(19,3)</sup>

### Interacciones medicamentosas

En fármacos que producen hemólisis significativa en los pacientes con deficiencia de metahemoglobina reductasa o G6PD como sulfanilamida, nitritos, fenilhidrazina, naftaleno, nitrofurantoina y primaquina, no deben administrarse de manera concomitante con dapsona<sup>(197)</sup> (Ver anexo No.1)

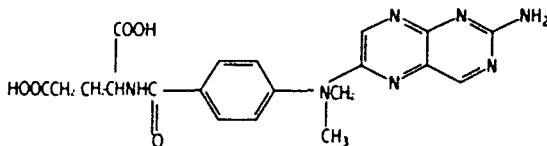
### Dosis y vías de administración

Dermatitis herpetiforme: Comenzar con 50 mg diarios en adultos y la dosis correspondiente menor en niños. Si no se logra un control completo con 50-300 mg diarios pueden probarse dosis más elevadas.

lepra: 6-10 mg/kg de peso corporal por semana sin interrupción<sup>(198)</sup>

### 4.3.6 Metotrexato

#### Estructura Química



El metotrexato es N-[4-[[[2,4-Diamino-6-pteridin-yl)metil]metilamino]benzoil]-L-ácido glutámico.

El metotrexato (MTX) en dosis arriba de 15-20 mg/semana es usado en el tratamiento de serositis cutáneo y manifestaciones articulares de (LES). Mientras

la eficiencia del (MTX) en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes, particularmente artritis reumatoide, se ha establecido por estudios controlados. El uso en (LES) ha sido basado en series de casos <sup>(146)</sup> y solo un pequeño estudio de placebo-controlado aleatorizado <sup>(150)</sup>. En este estudio, 41 pacientes con actividad de (LES) <sup>(150)</sup> 20 pacientes estaban tratados con (MTX), 15 ó 20 mg/semana, y 21 pacientes recibieron placebo. Después de 6 meses, los pacientes tratados con (MTX) con (LES) activo, se necesitaron bajas dosis de prednisona. Entre los efectos colaterales presentados principalmente se encontraron dispepsia y un incremento en los niveles en suero de enzimas hepáticas, que se observó en el 70% de los pacientes, aunque ninguno fue separado por estas razones. Es interesante la nota, que pacientes con insuficiencia renal fueron excluidos. Las principales indicaciones para (MTX) en pacientes con lupus son artritis severo y salpullido en la piel sin respuesta a corticosteroides o antiinflamatorios. (MTX) debe ser evitado durante el embarazo.

### Mecanismo de acción

El metotrexato, al igual que casi todos los antimetabolitos, muestra selectividad parcial por células tumorales y toxicidad contra todas las células normales en división rápida, como las del epitelio intestinal y la médula. Los antagonistas del ácido fólico destruyen células durante la fase S del ciclo celular, y tienen una mayor eficacia cuando inician la fase logarítmica de su proliferación <sup>(167)</sup>

### Farmacocinética

El metotrexato es un antimetabolito que inhibe competitivamente a la enzima ácido fólico reductasa. Durante la síntesis del DNA en la reproducción celular, el ácido fólico es convertido a ácido tetrahidrofólico por la enzima ácido fólico reductasa. Por interferir en la conversión del ácido fólico, el metotrexato interfiere en la reproducción de las células. Por lo general, las células más sensibles al efecto antimetabolito del metotrexato son aquellas células que son activamente más proliferativas, como las células malignas, las células del epitelio dérmico, mucosas bucal e intestinal, las de la médula ósea, las células fetales y las células de la vejiga.

Las bases de uso del metotrexato en la psoriasis, con el hecho de que el promedio de la producción de las células epiteliales de la piel en estas condiciones tienden a aumentar más de lo normal y de esta manera el metotrexato afecta los tejidos psoriásicos, los cuales se producen en cantidad mayor a las células normales de la piel <sup>(167)</sup>

### **Interacciones medicamentosas**

El metotrexato se une en gran parte a la albúmina después de su absorción, por lo cual la toxicidad se puede incrementar a causa del uso de ciertas drogas como los salicilatos, sulfonamidas, difenilhidantoína y algunos antibacterianos como la tetraciclina, cloramfenicol y ácido para-aminobenzoico. Estas drogas, en especial los salicilatos y sulfonamidas no deberán ser administrados en forma concomitante hasta que se evalúe la importancia de éstos.

Debido al potencial de interacción del fármaco, los corticosteroides no deberán ser administrados junto con el metotrexato<sup>(197)</sup> (Ver anexo No.1).

### **Dosis y vía de administración**

El metotrexato se une en gran parte a la albúmina después de su absorción, por lo cual la toxicidad se puede incrementar a causa del uso de ciertos fármacos como los salicilatos, sulfonamidas, difenilhidantoína y algunos antibacterianos como la tetraciclina, cloramfenicol y ácido para-aminobenzoico. Estos fármacos, en especial los salicilatos y sulfonamidas no deberán ser administrados en forma concomitante hasta que se evalúe la importancia de éstos.

Debido al potencial de interacción del fármaco, los corticosteroides no deberán ser administrados junto con el metotrexato.

Las preparaciones de vitaminas que contengan ácido fólico o sus derivados podrían alterar la respuesta al metotrexato.

Se deberán extremar precauciones de uso del metotrexato cuando estén presentes infecciones o en pacientes con úlcera péptica, colitis ulcerativa o debilidad general. También se deben tomar precauciones en el uso del metotrexato en niños y en personas de edad avanzada.

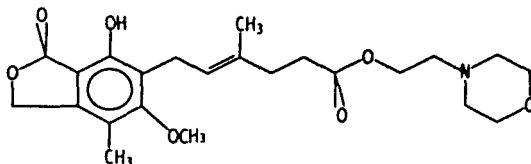
Una infección bacteriana puede ser una amenaza o puede ocurrir si una leucemia grave se desarrolla. En este caso, la droga deberá ser descontinuada y planear una nueva terapia con antibióticos. Si se presenta una severa depresión de la médula ósea, se requerirá de transfusiones sanguíneas o de plaquetas.

La posible acción inmunosupresora del metotrexato deberá ser tomada en consideración, cuando se considere el uso del fármaco en pacientes en los cuales la respuesta inmune sea importante o esencial.

Cuando se considere el uso del metotrexato para quimioterapia, los médicos oncólogos deberán evaluar la necesidad y el valor potencial del fármaco contra los riesgos, reacciones adversas o efectos tóxicos<sup>(197)</sup>

### 4.3.7 Micofenolato de Mofetilo

#### Estructura Química



Como la (CsA), el micofenolato de mofetilo (MMF) es un fármaco desarrollado para la inmunosupresión en trasplante de órganos. (MMF) es provisto para la supresión del desarrollo de la autoinmunidad, y la prolongación de la vida en la hembra de un modelo de ratón con (LES). Además es usado en humanos con (LES), especialmente en (LN), puede ser propuesto.

Un dato disponible en la literatura, siguiendo con la experiencia de 5 grupos <sup>(151,152)</sup>, proviendo una dosis diaria de (MMF) pudiendo ser un rango entre 1000 y 3000 mg, y el seguimiento de periodos entre 1 y 24 meses. Mas pacientes han resistido formas de proliferación de (LN) u otras severas manifestaciones de la enfermedad, sin respuesta a otros agentes inmunosupresivos. En general el (MMF) ha mejorado los síntomas y decese protenuria.

Este fármaco parece tener una buena seguridad los efectos colaterales pueden ser pequeños o escasos, solo dos pacientes fueron retirados del estudio por pancreatitis y severa pancitopenia. Sin embargo, de este dato alentador, el (MMF), debe ser considerado para pacientes con manifestaciones severas de (LES), que no respondan a tratamientos convencionales para la enfermedad.

#### Mecanismo de acción

El ácido micofenólico (MPA) metabolito activo del mofetil micofenolato, es un inhibidor potente de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina, enzima de importancia decisiva para la síntesis de novo de purina. El efecto funcionante selectivo de (MPA) en el sistema inmunitario se explica porque los linfocitos T y B dependen de la vía de novo y no de la vía de recuperación de fragmentos que utiliza este mecanismo por acción de la fosforbositransferasa de hipoxantina-guanina, para la biosíntesis de punna. Los linfocitos que no poseen vía de recuperación de fragmentos o que las tienen de bajo grado, son más afectados por este fármaco que otros elementos de la médula roja y células del parénquima que dependen de la vía de recuperación de fragmentos para la biosíntesis de purina. El mofetil micofenolato cuprme la proliferación de linfocitos y la formación

de anticuerpos por las células B. También puede inhibir el reclutamiento de linfocitos en sitios de inflamación, al agotar los nucleótidos de guanina de estas células e inhibir la glucosilación de sus glucoproteínas que intervienen en la adherencia a células endoteliales. En animales de experimentación, el mofetil micofenolato ha sido eficaz para inhibir el rechazo de trasplante, prolongar la aceptación del órgano injertado y disminuir el rechazo agudo y el crónico<sup>(197)</sup>

### **Farmacocinética**

**Absorción:** tras la administración oral, el micofenolato de mofetilo se absorbe rápida y ampliamente, transformándose a continuación en (MPA), su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa. La biodisponibilidad media del micofenolato de mofetilo administrado por vía oral, determinada mediante el (ABC) del (MPA), fue del 94% en comparación con la del micofenolato de mofetilo por vía intravenosa. el micofenolato de mofetilo no es detectable sistémicamente en el plasma tras su administración oral. Los alimentos no tuvieron ningún efecto en el grado de absorción (ABC del MPA) del micofenolato de mofetilo administrado a dosis de 1.5 g dos veces al día a trasplantados renales. Sin embargo, se produjo una disminución del 40% en la C<sub>máx</sub> del (MPA) en presencia de alimentos.

**Distribución:** como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de mpa después de aproximadamente 6-12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del (ABC) del (MPA) del orden del 40%, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. El (MPA), a concentraciones clínicamente relevantes, se une en un 97% a la albúmina plasmática.

**Metabolismo:** el (MPA) se conjuga por efecto de la glucuronil-transferasa, para formar el glucurónido fenólico del mpa (MPAG), que carece de actividad farmacológica.

**Eliminación:** la cantidad del fármaco que se excreta en forma de (MPA) con la orina es insignificante (< 1% de la dosis). Tras la administración por vía oral de micofenolato de mofetilo marcado radiactivamente, se recuperó completamente la dosis administrada. Un 93% de la dosis se recuperó en la orina y un 6% en las heces. La mayor parte (alrededor del 87%) de la dosis administrada se excreta por la orina en forma de (MPAG)

Los valores medios del ABC y C<sub>máx</sub> del (MPA) en el periodo postrasplante inmediato (< 40 días) son aproximadamente un 50% más bajos en los trasplantados renales que en los voluntarios sanos o en los trasplantados renales que se encuentran ya en una fase estable.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales: en un estudio de dosis única (6 individuos por grupo), los valores del (ABC) del (MPA) observados en los individuos con insuficiencia renal crónica grave (velocidad de filtración glomerular  $< 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) fueron un 28-75% más altos que los observados en individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. el ABC del (MPAG) tras una dosis única fue 3-6 veces más alto en los sujetos con insuficiencia renal grave que en los que presentaban deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del (MPAG). No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de micofenolato de mofetilo en pacientes con insuficiencia renal crónica grave.

En los pacientes con retardo funcional del órgano trasplantado, el valor medio del ABC 0-12 del (MPA) fue comparable al observado en pacientes sin retardo funcional. El valor medio del (ABC)0-12 del (MPAG) fue 2-3 veces más alto que en los pacientes trasplantados sin retardo de la función del órgano trasplantado.

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que en los procesos de glucuronidación hepática del mpa estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

No se ha evaluado formalmente la farmacocinética micofenolato de mofetilo en los ancianos<sup>(198)</sup>

### **Interacciones medicamentosas**

Se han hecho estudios de interacciones del mofetil micofenolato con otros fármacos. La administración simultánea del producto con aciclovir o con ganciclovir por lo común no señala interacción farmacocinética alguna entre tales agentes; sin embargo dado en casos de función renal deficiente aumentan las concentraciones de glucorónido de (MPA), así como las concentraciones de aciclovir y ganciclovir, es posible que estos agentes compitan por la secreción tubular. La administración concomitante de mofetil micofenolato y antiácidos como hidróxidos de magnesio y de aluminio, hace que disminuya la absorción del fármaco mencionado, lo cual sugiere que ambos agentes no deben administrarse simultáneamente<sup>(199)</sup> Ver Anexo No.1

### Vía y dosis de administración

Posología para la prevención del rechazo renal: la dosis inicial de micofenolato de mofetilo debe administrarse por vía oral, dentro de las 72 horas siguientes al trasplante. Se recomienda una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria de 2 g) en los trasplantados renales. Aunque en los estudios clínicos una dosis de 1.5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) fue segura y eficaz, no pudo demostrarse ventaja alguna sobre su eficacia en pacientes trasplantados. En los pacientes tratados con 2 g diarios de micofenolato de mofetilo el perfil toxicológico global fue mejor que en los tratados con 3 g diarios. micofenolato de mofetilo debe utilizarse concomitantemente con terapia estándar de ciclosporina y corticosteroides.

Posología para el tratamiento del rechazo renal refractario: en estudios clínicos, se administró una dosis de 1.5 g dos veces al día (dosis diaria de 3 g) para el tratamiento inicial de rechazo refractario y como dosis de mantenimiento. Por lo tanto, se recomiendan 3 g/día para esta indicación. micofenolato de mofetilo debe utilizarse concomitantemente con terapia estándar de ciclosporina y corticosteroides.

Pautas posológicas especiales: si se desarrolla neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), debe interrumpirse la administración de micofenolato de mofetilo o reducirse la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal grave: en pacientes con deterioro renal crónico grave (filtración glomerular  $< 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ), deben evitarse dosis superiores a 1 g dos veces al día fuera del periodo inmediatamente posterior al trasplante. A estos pacientes se les debe observar cuidadosamente. No se requiere ajuste de dosis en pacientes que después de la operación experimentan retardo funcional del órgano trasplantado.

No existen datos sobre pacientes sometidos a trasplante cardiaco con insuficiencia renal crónica grave.

Pacientes con insuficiencia hepática grave: no se requiere de ajuste de dosis en pacientes renales con enfermedad grave del parénquima hepático. No existen datos disponibles sobre pacientes sometidos a trasplante cardiaco con enfermedad grave del parénquima hepático.

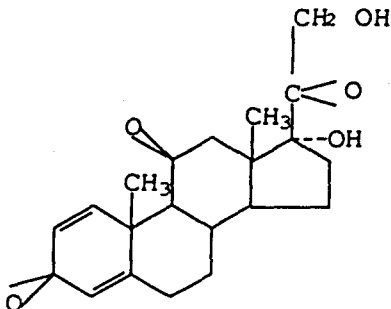
Ancianos: la dosis recomendada de 1 g dos veces al día para los pacientes sometidos a trasplante renal y de 1.5 g dos veces al día para los sometidos a trasplante cardiaco, es apropiada para pacientes ancianos <sup>(166)</sup>

niños: no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos



#### 4.3.8 Prednisona

##### Estructura Química



La prednisona es 17,21-Didroxipregna-1,4-diona-3,11,20-triona

##### Mecanismo de Acción

Los esteroides cortisuprarrenales (glucocorticoides) siguen usándose solos o en combinación con otros inmunosupresores para evitar el rechazo de transplantes y para tratar cuadros autoinmunitarios.

Desde hace muchos años se sabe que los corticosteroides producen una disminución rápida y transitoria de los leucocitos en sangre periférica, en particular después de la administración de dosis grandes. Este efecto, que dura típicamente unas horas, se considera secundario a la redistribución de los linfocitos circulantes. Después de 24 Horas, el número de estas células suele volver a las cifras previas a la administración de corticosteroides.

Estudios recientes sugieren que los corticosteroides pueden inhibir la proliferación de células T, la inmunidad que depende de dichas células, y la expresión de genes que codifican la citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, interferón-alfa y factor de necrosis tumoral TNF-alfa) (Knudsen 1987; Zanker, 1990). En conjunto, estas citocinas parecen revertir la inhibición (inducida por corticosteroides) de la proliferación de células T estimulada por mitógeno (Almawi, 1991).

Además de sus acciones sobre el número de linfocitos, los corticosteroides alteran profundamente las reacciones inmunitarias de los linfocitos. Estos efectos constituyen una faceta importante de las actividades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides. Estos últimos pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios. Aunque el uso de glucocorticoides como antiinflamatorios no ataca la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación posee enorme utilidad clínica<sup>(197)</sup>

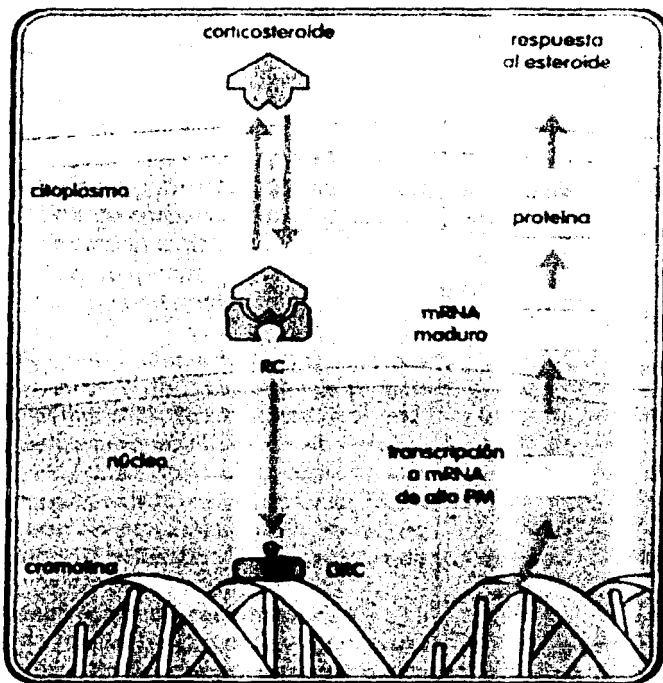


Fig.5 Mecanismo de acción de los corticosteroides

<b>PRINCIPALES EFECTOS DE LOS CORTICOIDES</b>	
<b>Glucocorticoides</b>	
inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la producción de linfocitos T y B y de macrófagos, involución del tejido linfoide.</li> <li>• Disminución de la función de los linfocitos T y b y disminución de la reactividad a las citocinas.</li> <li>• Inhibición del sistema del complemento.</li> </ul>
Antiinflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profundos efectos inhibitorios generalizados sobre la respuesta inflamatoria.</li> <li>• Disminución de la producción de mediadores de la inflamación aguda, especialmente los eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.), debido a la producción de lipocortina, una enzima que inhibe a la fosfolipasa A<sub>2</sub>, mecanismo por el cual bloquean la formación del ácido araquidónico y sus metabolitos.</li> <li>• reducción del número y de la actividad de células inmunocompetentes circulantes, neutrófilos y macrófagos.</li> <li>• Disminución de la actividad de los macrófagos y fibroblastos implicados en las fases crónicas de la inflamación, lo que da lugar a una disminución de la inflamación y a una disminución de la cicatrización.</li> </ul>
Efectos sobre el metabolismo de los Carbohidratos.	• Aumento de la gluconeogenesis, disminución de la captación y de la utilización celular de la glucosa, aumento de los depósitos de glucogeno en el hígado (acciones hiperglucemiantes)
Efectos sobre el metabolismo lípido.	• Redistribución de la grasa desde los lugares de depósito sensibles a los esteroides (miembros) hacia los depósitos resistentes a los esteroides (cara, cuello, tronco)
Efectos sobre el Proteico.	• Aumento del catabolismo y disminución del anabolismo, que conducen a la degradación proteica.
Cardiovasculares.	• Aumento de la sensibilidad del sistema vascular a las catecolaminas, disminución de la permeabilidad capilar, que dan lugar a un aumento de la presión arterial.
Efectos sobre el SNC.	• Los niveles elevados pueden producir alteraciones en el estado de ánimo (euforia/depresión) o estados psicóticos, acaso por alteraciones electrolíticas.

Tabla 3. Principales efectos de los corticosteroides

### **Farmacocinética**

**Absorción:** La prednisona se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal, encontrándose concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 1 a 2 horas después de una dosis oral.

La biodisponibilidad de la prednisona en plasma después de una administración oral es de aproximadamente 70 a 80%. La prednisona se une a proteínas plasmáticas como la albúmina. Tiene una vida media en plasma después de una dosis oral única de 2.1 a 3.5 horas aproximadamente y la dosis de mantenimiento es de 3.4 a 3.8 horas.

Se excreta en pequeñas cantidades a través de la leche materna, se metaboliza en el hígado. Más del 90% se excreta en la orina<sup>(198)</sup>

### **Interacciones medicamentosas**

El uso concurrente de fenobarbital, fenitoína, rifampina o efedrina puede incrementar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos. Los pacientes que reciben un corticosteroide y estrógenos se deben observar para determinar la presencia de efectos corticosteroides excesivos.

El uso concurrente de corticosteroides con diuréticos que eliminan potasio puede aumentar la hipocaliemia. El uso concurrente de corticosteroides con glucósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o toxicidad por digital asociada con hipocaliemia. Los corticosteroides pueden fomentar la eliminación de potasio que causa la anfotericina B.

Todos los pacientes a los que se les administre cualquiera de estas combinaciones terapéuticas, se les debe realizar determinaciones de electrolitos séricos, especialmente las concentraciones de potasio, y deben vigilarse estrechamente. El uso concurrente de corticosteroides con anticoagulantes cumarínicos puede aumentar o disminuir los efectos anticoagulantes, posiblemente necesitando un ajuste de la dosis.

Los efectos combinados de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o de alcohol con glucocorticosteroides puede dar lugar a un aumento de la ocurrencia o severidad de las úlceras gastrointestinales.

Los corticosteroides pueden reducir las concentraciones sanguíneas de salicilato. El ácido acetilsalicílico debe utilizarse con precaución cuando se administra conjuntamente con corticosteroides en casos de hipoprotrombinemia.

Cuando se administran corticosteroides a pacientes diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento hipoglucemiante. El tratamiento concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina<sup>(197)</sup>(Ver anexo No.1)

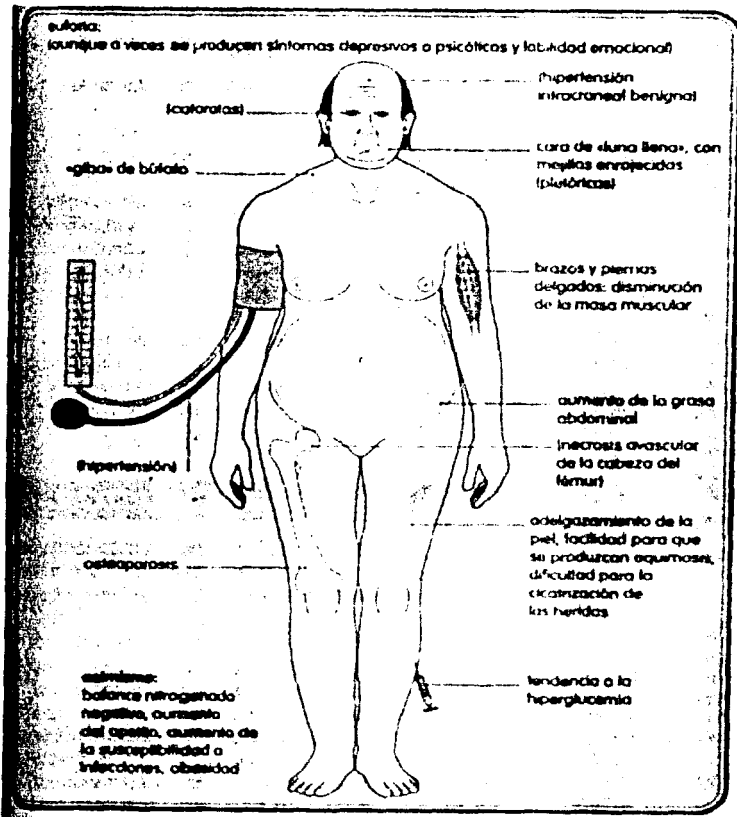


Fig 6. Efecto del uso prolongado de corticosteroides.

### **Dosis y vía de administración**

Las dosis son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad específica, su gravedad y la respuesta del paciente. La dosis inicial por vía oral de prednisona para adultos puede variar de 5 a 60 mg por día, dependiendo de la enfermedad específica que se esté tratando. En situaciones de menor gravedad generalmente son suficientes las dosis mínimas, mientras que en algunas pacientes puede ser necesario recurrir a dosis iniciales mayores. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta observarse una respuesta satisfactoria.

Si después de un periodo razonable no se observa mejoría, la Prednisona debe suspenderse y transferir al paciente a otro tratamiento apropiado.

La dosis pediátrica inicial por vía oral puede variar de 0.14 a 2 mg por kg de peso corporal por día, o de 4 a 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día. Cuando se utilice en lactantes y niños, se deben tomar las mismas consideraciones que cuando se administra en adultos, más que adherirse estrictamente a las proporciones indicadas por la edad o el peso corporal. Cuando se observa mejoría, se debe determinar la dosis eficaz de mantenimiento, reduciendo la dosis inicial en cantidades pequeñas a intervalos razonables hasta alcanzar la dosis mínima con la que se mantenga una respuesta clínica adecuada<sup>(198)</sup>

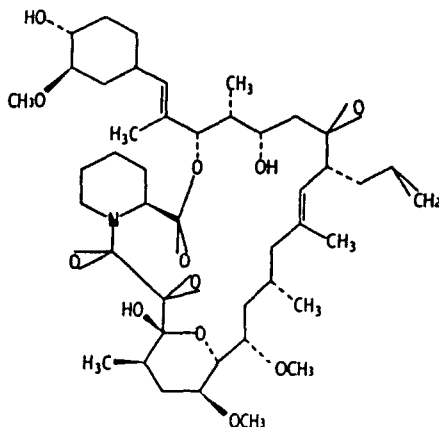
Tratamiento en días alternos: En pacientes que necesiten tratamiento corticosteroide de mantenimiento a largo plazo, la Prednisona puede administrarse como régimen de días alternos, de acuerdo con el criterio clínico del médico.

Si ocurriese un periodo de remisión espontánea en una enfermedad crónica, el tratamiento debe suspenderse.

La exposición del paciente a situaciones causantes de estrés no relacionadas con la enfermedad que se está tratando, se puede necesitar un aumento en la dosis de Prednisona. Si el medicamento se va a suspender después de la administración prolongada, la dosis debe reducirse gradualmente.

### 4.3.9 Tacrolimus

#### Estructura Química.



Tacrolimus tiene un mecanismo de acción muy similar a (CsA). El único dato disponible en pacientes con (LES) es confinado a 3 pacientes con severa vasculitis cutánea <sup>(183)</sup> 2 pacientes respondieron al fármaco, desarrollaron hipertensión en los 3 pacientes y un poco de falla renal en dos.

#### Mecanismo de Acción

El tacrolimus a semejanza de la ciclosporina, inhibe la activación de células T a ligarse a una proteína citosólica FKBP (proteína de unión FK506). El complejo del fármaco y FKBP se "asocia" de manera estable a la calcineurina e inhibe la actividad de fosfatasa de serina/treonina de esta enzima que depende del calcio y, por consiguiente, inhibe la activación de la expresión de linfocinas, que depende de calcineurina, y con ello la apoptosis y la degranulación. Por tanto, si bien los receptores intracelulares del tacrolimus son bioquímicamente diferentes a los que ligan ciclosporina (ciclofilinas), ambos productos inhiben la calcineurina y a su vez bloquean los análogos de desfosfonilación, que son de suma importancia para la expresión temprana del gen de la linfocina. El tacrolimus es una 100 veces más potente que la ciclosporina <sup>(187)</sup>

## **Farmacocinética**

Tacrolimus previamente conocido como FK 506, es un macrólido inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis*.

Tacrolimus prolonga la sobrevivencia del huésped y de los individuos trasplantados en modelos en animales receptores de trasplantes en hígado, riñón, corazón, médula ósea, intestino delgado y páncreas, pulmón y tráquea, piel, córnea y extremidades.

Tacrolimus ha demostrado que suprime en cierta medida la inmunidad humoral en animales; Tacrolimus inhibe la activación de linfocitos-T, aunque el mecanismo de acción exacto no es conocido. Las evidencias experimentales sugieren que el Tacrolimus se enlaza a una proteína intracelular, FKBP-12.

Se forma entonces un complejo de Tacrolimus-FKBP-12, calcio, calmodulina y calcineurina con lo que la actividad de la fosfatasa de calcineurina se inhibe. Este efecto puede prevenir la desfosforilación y translocación de un factor nuclear de las células-T activadas (NF-AT), un componente nuclear que se considera inicia la transcripción del gen para la formación de linfocinas (tales como interleucina-2, gama interferón). El resultado total es la inhibición de la activación del linfocito-T.

La actividad del Tacrolimus ha sido determinada después de administración intravenosa (I.V.) y oral (V.O.) en voluntarios sanos, pacientes con trasplante de hígado y pacientes con trasplante de riñón.

**Absorción:** La absorción de Tacrolimus a partir del tracto gastrointestinal después de una administración oral es incompleta y variable. La biodisponibilidad absoluta de Tacrolimus fue  $17 \pm 10\%$  en pacientes adultos con trasplante de riñón (N=26),  $22 \pm 6\%$  en pacientes adultos con trasplante de hígado (N=17) y  $18 \pm 5\%$  en voluntarios sanos (N=16).

En 18 pacientes con trasplante de riñón, Tacrolimus tuvo concentraciones de 3 a 30 ng/ml medidas de 10-12 horas post-dosis (C<sub>min</sub>) correlacionando bien con el AUC (coeficiente de correlación 0.93). En 24 pacientes con trasplante de hígado sobrepasaron un rango de concentración de 10 a 60 ng/ml, el coeficiente de correlación fue 0.94.

**Efecto de alimentos:** La velocidad y extensión de la absorción de Tacrolimus fue mayor en condiciones de ayuno. La presencia y composición de los alimentos disminuyó la velocidad y extensión de la absorción de Tacrolimus cuando se administró en 15 voluntarios sanos.



El efecto fue más pronunciado con alimentos altos en grasa (848 Kcal, 46% grasa), con lo que los promedios de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyeron 37% y 77% respectivamente; la  $T_{m\acute{a}x}$  aumentó 5 veces. La comida alta en carbohidratos (668 kcal, 85% carbohidratos) disminuyó los promedios AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  en un 28% y 65%, respectivamente.

En 11 pacientes de trasplante de hígado se administró Tacrolimus 15 minutos después de un desayuno alto en grasa (400 Kcal, 34% grasa), resultando una disminución del AUC (27 + 18%) y  $C_{m\acute{a}x}$  (50 + 19%) comparado con las condiciones de ayuno.

**Distribución:** El enlace de Tacrolimus a proteínas es aproximadamente 99% y es independiente de la concentración en un rango de 5-50 ng/ml. Tacrolimus se une principalmente la albúmina y a la alfa-1-ácido glicoproteína, y tiene un nivel alto de asociación con eritrocitos. La distribución de Tacrolimus en sangre total y plasma depende de varios factores, tales como el hematócrito, temperatura, tiempo de separación del plasma, concentración del fármaco y concentración de proteínas en plasma.

**Metabolismo:** Tacrolimus se metaboliza ampliamente por un sistema de oxidasa, de función mixta, principalmente el sistema citocromo P-450 (CYP3A). Se ha propuesto una ruta metabólica que conduce a la formación de 8 posibles metabolitos.

Los principales mecanismos de biotransformación que fueron detectados in vitro son la desmetilación y la hidroxilación. El principal metabolito identificado por incubación de microsomas de hígado humano es el Tacrolimus 13-desmetilado.

Estudios in vitro han reportado que el metabolito 31-desmetilado tiene la misma actividad que el Tacrolimus.

**Excreción:** El promedio de depuración después de una administración I.V. de Tacrolimus es 0.040, 0.083 y 0.053 L/h/kg en voluntarios sanos, pacientes adultos de trasplante de riñón y pacientes adultos de trasplante de hígado, respectivamente. En el hombre, menos del 1% de la dosis administrada se excretó sin cambios en la orina.

En un estudio de balance de masas de Tacrolimus marcado radiactivamente administrado por vía I.V. a 6 voluntarios sanos, se recuperó el 77.8% + 12.7% de la sustancia marcada <sup>(198)</sup>

**Población especial:**

**Pediátrica:** La farmacocinética de Tacrolimus se ha estudiado en pacientes con trasplante de hígado de 0.7 a 13.2 años de edad.

Después de una administración I.V. a 12 pacientes pediátricos de 0.037 mg/kg/día la vida media fue 11.5 + 3.8 horas, el volumen de distribución fue 2.6 + 2.1 L/kg y la depuración fue de 0.138 + 0.071 L/h/kg.

Después de administración oral a 9 pacientes el promedio de AUC fue 337 + 167 ng/hr/ml y  $C_{\max}$  fue 43.4 + 27.9 ng/ml. La biodisponibilidad absoluta fue 31 + 21%.

Estas concentraciones en sangre total en 31 pacientes menores de 12 años, demuestran que los pacientes pediátricos requieren dosis más altas que los adultos para alcanzar concentraciones similares de Tacrolimus.

**Insuficiencia renal:** Los parámetros farmacéuticos para Tacrolimus después de una administración I.V. simple se determinaron en 12 pacientes (7 sin diálisis y 5 con diálisis, con valores de creatinina sérica de 3.9 + 1.6 y 12 + 2.4 mg/dl, respectivamente) antes del trasplante de riñón. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos fueron similares para ambos grupos.

El promedio de depuración de Tacrolimus en pacientes con disfunción renal fue similar a la obtenida en voluntarios sanos.

**Insuficiencia hepática:** La farmacocinética de Tacrolimus fue determinada en 6 pacientes con disfunción hepática leve (promedio clasificación pugh: 6.2) después de administración única I.V. y oral. El promedio de depuración de Tacrolimus en pacientes con disfunción hepática leve no difirió sustancialmente a la de voluntarios sanos.

### **Interacciones medicamentosas**

No se han realizado estudios de interacciones con Tacrolimus. Debido al potencial aditivo o sinérgico para el daño en la función renal, se debe tener cuidado cuando se administre Tacrolimus con otros fármacos que puedan dañar la función renal. Estos incluyen aminoglucósidos, amfotericina B y cisplatino. La administración concomitante de Tacrolimus y ciclosporina provocó un efecto aditivo/sinérgico de nefrotoxicidad.

En pacientes que cambian de ciclosporina a terapia con Tacrolimus deberán recibir la primera dosis de Tacrolimus después de 24 horas de la última dosis de ciclosporina. La dosificación puede retardarse en presencia de niveles elevados de ciclosporina<sup>(197)</sup> Ver Anexo No. 1

**Dosis y vía de administración.**

**Dosis inicial recomendada y la concentración en sangre**

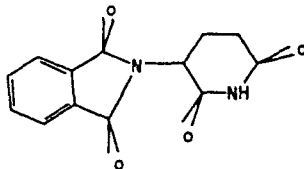
Paciente	Dosis inicial recomendada*	Concentración mínima en sangre
Paciente adulto con trasplante de riñón	0. 2 mg/kg/día	Mes 1-3: 7-20 ng/mL
Paciente adulto con 0.10-0.15	Mes 1-12: 5-20 ng/ml mg/kg/día	mes 4-12: 5-15 ng/mL trasplante de hígado
Paciente pediátrico con 0.15-0.20	Mes 1-12: 5-20 ng/ml mg/kg/día	trasplante de hígado

• Dividir en dos dosis, cada 12 horas.

Tabla 4. dosis recomendada de Ciclosporina A

**4.3.10 Talidomina**

**Estructura Química**



La talidomina es 2-(2,6-Dioxo-3-piperidinil)-1H-indol-1,3(2H)-diona.

El primer dato sobre el uso de talidomina en LES data de los años 1980 (184)

En este primer reporte, manifestaciones cutáneas resistentes a (HCQ),

respondieron a altas dosis de talidomina (300mg/día). Una serie de 60 pacientes con lupus (diseminado) fue publicado en 1983 <sup>(166)</sup> estos autores usaron 400 mg/día con un porcentaje de respuesta en un rango de 90%.

Varios grupos han sido publicados con experiencias, durante los pasados 10 años, en general, la proporción de respuesta es alta, la dosificación de talidomina usada en el pasado, es usualmente de 50 y 200 mg/día en este sentido bajas dosis pueden mostrar ser efectivas.

Por otro lado, efectos adversos pueden ser frecuentes en muchos estudios, pudiendo ser neuropatía el mayor malestar. En los reportados en 21-50% de los pacientes y pueden ser irreversible <sup>(166)</sup> El preciso mecanismo de la inducción de la talidomina todavía no ha sido establecido. El uso clínico de la talidomina puede ser reservada para pacientes con severas lesiones a la piel que no tienen respuesta a otros tratamientos, tales como los antimalarios y metotrexato.

### Mecanismo de acción

Las propiedades sedantes de la talidomina están mediadas por el anillo de glutarimida. Actúa por un mecanismo diferente a los barbitúricos, posiblemente por la activación del centro del sueño. Aún en grandes dosis, no causa incoordinación o depresión respiratoria <sup>(167)</sup>, así mismo presenta un efecto antihistamínico, antipirético y antiserotonino-colinérgico <sup>(168)</sup> Por otro lado, ha mostrado tener múltiples efectos en el sistema inmunológico. Estudios in vitro e in vivo han documentado los siguientes efectos:

- a) Sobre citocinas y moléculas: inhibición de IL-12 e interferón  $\gamma$ , aumento de la degradación del ARN mensajero, del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), inhibición de la expresión de integrinas b1, b2 y b3 y de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM). <sup>(169,170)</sup>
- b) Sobre células: Inversión de la relación CD4/CD8, cambio en la respuesta de linfocitos T cooperadores del tipo 1 a 2, inhibición en la proliferación de linfocitos en respuesta a estímulos allogénicos y mitogénicos, inhibición de la fagocitosis y quimiotaxis por polimorfonucleares y monocitos <sup>(170,171)</sup> supresión de la proliferación de las células tumorales. <sup>(172)</sup>
- c) Sobre inmunoglobulinas: Disminución en los niveles circulantes así como de la cantidad de complejos inmunes. <sup>(173)</sup>
- d) Otros: inhibición potente de la angiogénesis. Bloqueo del factor de transcripción conocido como kappa B, evitando la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana.

Mecanismos tales como la inhibición del FNT- $\alpha$  justifica su uso en enfermedades en las cuales la elevación de esta citosina es importante para su patogénesis, como lo son la misma reacción leprosa y los estados caquéticos por neoplasias, tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), etc.

Sus efectos sobre la respuesta celular y la producción de anticuerpos son relevantes en cuanto a su uso en el campo de los trasplantes de órganos y en aquellos pacientes con quienes la inmunidad celular esta comprometida. Por otro lado, al ser un potente inhibidor de la angiogenesis su uso se ha extendido a enfermedades en las que la proliferación vascular pudiera ser nociva, tales como la neuropatía diabética y la degeneración macular, así como tumores sólidos, hemangiomas, gliomas y sarcoma de Kaposi.<sup>(174)</sup>

### Interacciones Medicamentosas

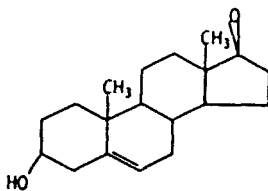
Incrementa la actividad de los barbitúricos, el alcohol, la clorpromazina y la reserpina. Antagoniza la acción de la histamina, la serotonina, la acetilcolina, las prostaglandinas E2 y F2, así como la hidrotriptamina.<sup>(170)</sup>

### Dosis y vía de administración.

En 1974, Barba-Rubio y colaboradores la utilizaron en 20 pacientes con lupus discoide a las dosis de 300 mg/día y de mantenimiento de 25-100 mg/día, con respuesta favorable en el 90%. Los efectos benéficos a nivel clínico se observaron a los 14 días de iniciado el tratamiento, e incluso también a nivel histológico.<sup>(175)</sup> La experiencia reportada ha demostrado que las lesiones de lupus eritematoso discoide y sudagudo son las que presentan mayor beneficio.<sup>(168,176,177)</sup> si embargo, también existen reportes de utilidad en la paniculitis lúpica.<sup>(178)</sup> También se comenta que existe mejoría de los síntomas generales y articulares. La mayoría de las publicaciones mencionan que no existe un efecto benéfico en la afección visceral ni mejoría serológica.<sup>(179)</sup> se utiliza como terapia alterna, en aquellos casos que no responden a la terapia convencional (cloroquinas). Las dosis varían de 100-300 mg/día, aunque recientemente se ha observado efectividad con dosis menores. El porcentaje de recaídas se menciona ser de 83%.<sup>(177)</sup>

### 4.3.11 Dehidroepiandrosterona (DHEA)

#### Estructura Química.



Hormonas sexuales pueden ser usadas en la etiopatogenia de (LES), un posible rol terapéutico de Dehidroepiandrosterona (DHEA). En un estudio aleatorizado con placebo-controlado, publicado 1995, 28 pacientes mujeres con leve a moderado (LES) fueron tratadas con (DHEA), 200 mg/día o placebo por 3 meses, aunque los resultados no tienen una significación estadística, los pacientes que recibieron placebo mostraron poco cambio en la actividad de la enfermedad, que los tratados con (DHEA)<sup>(157)</sup> similares resultados, pueden ser obtenidos en el tratamiento de (LES) con (DHEA) en 50-200 mg/día.<sup>(158)</sup>

Los efectos benéficos de la (DHEA) en (LES) severo manifestándose primariamente por nefritis, serositis o anomalías hematológicas no pudieron ser demostradas en un segundo estudio aleatorizado-controlado<sup>(159)</sup>. También efectos adversos de (DHEA) son, el acné, hirsutismo, puede ser un malestar en mujeres jóvenes con (LES).

### **Mecanismo de acción**

La hormona suprarrenal estimula a la corteza suprarrenal para que secreta glucocorticoides, mineralcorticoides y andrógenos débiles como androstenediona y dehidroepiandrosterona, que pueden convertirse en la periferia en andrógenos potentes. La hormona suprarrenal, al igual que casi todas las hormonas pépticas, interactúa con un receptor de membrana específico.

En un estudio realizado en 1983 se demostró que los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) presentan un aumento en la oxidación de testosterona y, por tanto, una disminución en los niveles plasmáticos de andrógenos, particularmente dehidroepiandrosterona (DHEA)<sup>(160,161)</sup>. A partir de entonces estudios en animales han demostrado que la administración de (DHEA) incrementa los niveles plasmáticos de interleucina 2, disminuye los de interleucina 4 y 6 e incrementa la actividad de las células T citotóxicas.<sup>(162,163)</sup>

En un estudio realizado por Fernando Cordera, María E. Soto,<sup>(164)</sup> sobre el manejo del (LES) con (DHEA), se administraron a 10 pacientes diariamente 200 mg de DHEA por vía oral durante tres meses y fueron evaluados al inicio y mensualmente durante los tres meses de tratamiento. En 7 pacientes se redujo la dosis de prednisona oral sin reactivación. La dosis media de prednisona se redujo de 17.81 mg/día al inicio del estudio a 14.46 mg/día a los tres meses de tratamiento, significando una reducción del 18.8% en la dosis cotidiana de prednisona.<sup>(164)</sup>

### **Farmacocinética**

Observaciones del efecto del sexo, ciclo menstrual, embarazo y administración exógena de estrógenos en (LES) sugieren que las hormonas

sexuales pueden tener un papel en la etiopatogenia de esta enfermedad. La relación femenino: masculino es de 9:1 y varias observaciones sugieren que mientras los estrógenos tienen un papel facilitador, la testosterona tiene un papel protector para (LES).<sup>(185)</sup> Se ha reportado, por ejemplo, el caso de un paciente con síndrome de Klinefelter y diagnóstico de (LES) en quien la administración de testosterona se acompañó mejoría clínica y normalización de alteraciones serológicas.<sup>(186)</sup>

Los pacientes con (LES) tienen alteraciones significativas en el metabolismo de las hormonas sexuales. Se ha reportado una mayor hidroxilación del carbono 16 del estradiol<sup>(187,188)</sup> lo cual favorece la presencia de metabolitos con mayor acción estrogénica y se ha encontrado un aumento en la oxidación de testosterona, con la consecuente disminución de los niveles plasmáticos de andrógenos, particularmente (DHEA).<sup>(180,181)</sup>

La (DHEA) es el principal producto esteroide de la glándula suprarrenal y es un importante intermediario en la vía de los esteroides sexuales. Como todos los esteroides adrenales se deriva de la pregnenolona, la cual a su vez es sintetizada principalmente a partir del colesterol derivado de las lipoproteínas de bajo peso molecular. La (DHEA) y su forma sulfatada (DHEAs) son secretadas por la glándula suprarrenal y pueden ser convertidas en los tejidos a andrógenos potentes: testosterona y dehidrotestosterona los cuales a su vez pueden ser aromatizados a estrógenos. En el humano los niveles de (DHEA) varían con la edad: durante la infancia es producida por la glándula suprarrenal, la cual involucrena con la edad, entre los 5 y los 7 años, en la adrenarquia, la capa reticular de la corteza suprarrenal comienza a sintetizar nuevamente (DHEA) alcanzando valores máximos hacia los 30 años. Posteriormente hay un descenso gradual de su secreción de aproximadamente 2% anual de tal forma que hacia la novena década de la vida únicamente 10-20% de la hormona es sintetizada. Se desconoce el mecanismo por el cual se producen estos cambios.<sup>(189)</sup>

Datos epidemiológicos muestran que la disminución de la inmunocompetencia que ocurre con el envejecimiento se correlaciona con los niveles séricos de (DHEAs).<sup>(190)</sup> Se ha observado que esta alteración de la inmunidad que ocurre con la edad no solo es un estado de inmunodeficiencia sino además es un estado de mala regulación inmunológica.<sup>(191)</sup> Algunas respuestas inmunes disminuyen con la edad (respuesta humoral ante diversas vacunas, la proliferación de células T in vitro y la producción de IL-2), otras actividades inmunológicas aumentan (producción de autoanticuerpos y citocinas IL-4, IL-4, IL-6, IL-10 e interferón gamma.<sup>(191,192)</sup> Estos hallazgos son compatibles con una función anormal de los linfocitos T cooperadores acompañada de una disminución de la capacidad para activar la producción de anticuerpos por las células B CD5+.

La demostración de un receptor intracelular para (DHEA) en linfocitos T activados tanto en ratones<sup>(192)</sup> como en humanos<sup>(193)</sup> sugiere que la DHEA ejerce este efecto regulador de la producción de IL-2 a través de mecanismos mediados a través de receptor al igual que otras hormonas esteroides. Estudios en animales han demostrado que la administración de (DHEA) inhibe la secreción de Factor de Necrosis Tumoral (TNF), 25 incrementa los niveles plasmáticos de Interleucina 2, disminuye los de Interleucina 4, 5 y 6 e incrementa la actividad de las células T citotóxicas.

Debido a que los niveles séricos (DHEA) se encuentran disminuidos en pacientes con (LES) y otros estados con alteración de la inmunidad y a que esta hormona puede tener un efecto inmunomodulador como lo demuestran los cambios en los parámetros inmunológicos después de su administración, resulta lógico que su administración a pacientes con (LES) produzca cambios benéficos.

Los efectos de la administración de (DHEA) en las manifestaciones de (LES) han sido estudiados por Van Vollenhoven. En un estudio abierto, realizado en 1994 la administración de 100-200 mg de (DHEA) diariamente permitió reducir la dosis de prednisona y mejoró la salud de los enfermos. En este estudio, el efecto sintomático ocurrió como aumento en su energía en 72% de los pacientes, 48% notaron reportaron disminución de dolor articular y 35% notaron disminución de cefaleas. Los efectos adversos observados fueron acné (53%), cambios en el estado de ánimo (8%), crecimiento de vello facial (8%) y caída de cabello (7%) 6 A partir de entonces se han realizado varios estudios controlados en grupos pequeños de pacientes que han mostrado resultados similares para los pacientes con (LES) de actividad leve a moderada. En éste momento se están llevando a cabo estudios más elaborados. Los resultados preliminares del primer estudio doble ciego en 191 mujeres con LES leve o moderado indican que la administración de 200 mg de (DHEA) produce resultados importantes cuando se comparan con placebo; sin embargo, éstos datos no fueron estadísticamente significativos.<sup>(194)</sup> Resulta prematuro emitir un juicio definitivo e indudablemente se requieren aún más estudios, cubriendo una población de pacientes mayor y de significancia clínica y estadística para determinar el papel que este fármaco pudiera tener en el tratamiento del (LES)

### **Dosis y vía de administración**

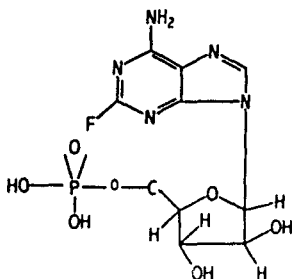
Su administración es por vía intravenosa.





### 4.3.12 Fludarabina

#### Estructura Química.



La fludarabina es 9-β-D-Arabinofuranosil-2-fluoro-9H-purin-6-amina.

La fludarabina y cladribina son nucleosidos análogos que actúan específicamente sobre los linfocitos. Un reciente estudio piloto ha sugerido la eficacia de una sencilla infusión intravenosa de cladribina a mantener (lupus nefritis) en remisión<sup>(180)</sup> Aunque otros autores han reportado fallas en la remisión de (LES), la igual reactivación de (LES) por cladribina<sup>(181,182)</sup> Fludarabina fue usado en 2 pacientes con (LES)<sup>(183,184)</sup>, así con recomendaciones no específicas, no puede ser usado basándose en estos reportes.

#### Mecanismo de Acción

El fosfato de fludarabina, análogo nucleósido fluorado resistente a la desaminación, del agente antiviral vidarabina, es activo en la leucemia linfocítica crónica y en linfomas de baja gradación histológica (Calabresi y Shein, 1993, Chabner y Wilson 1994). Después de desfosforilación rápida hasta la obtención del nucleósido fludarabina por acción de la 5'-ectonucleotidasa de la membrana es refosforilado dentro de la célula por acción de la desoxicitidincinasa, hasta dar el derivado trifosfato activo. Este antimetabolito inhibe la DNA polimerasa y la DNA primasa y la ribonucleótido reductasa, y ello es incorporado en DNA y RNA (Brockman, 1980). No se ha dilucidado su mecanismo preciso de citotoxicidad<sup>(197)</sup>

#### Farmacocinética

El fosfato de fludarabina se administra por vía intravenosa y es transformado rápidamente en fludarabina en el plasma. La vida media terminal de esta última es de una 10 horas. El compuesto se elimina más bien por excreción

renal, y cerca del 23% de él aparece en la orina en la forma de fludarabina, por su relativa resistencia a la desaminación por parte de la adenosindesaminasa <sup>(197)</sup>

### **Interacciones medicamentosas**

Se desaconseja el empleo de fludarabina en combinación con pentostatina (desoxicofomicina), debido a que en los ensayos clínicos en los que se asociaron estas dos sustancias para el tratamiento de CLL refractaria, se observó una incidencia inaceptablemente alta de complicaciones pulmonares fatales.

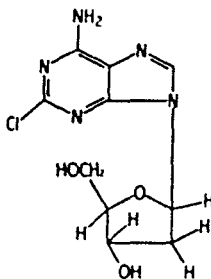
La eficacia terapéutica de fludarabina puede ser reducida por dipidamol y otros inhibidores de la captación de adenosina <sup>(197)</sup>

### **Vía y dosis de administración**

Se dispone de fosfato de fludarabina para uso intravenoso. A dosis recomendada del compuesto es de 20 a 30 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días. Se administra por vía intravenosa en goteo durante un lapso de 30 minutos a dos horas. En caso de función renal deficiente, puede disminuirse la dosis. El tratamiento puede repetirse cada cuatro semanas y, después de dos o tres ciclos con las dosis mencionadas, se advierte mejoría gradual <sup>(197)</sup>.

#### **4.3.13 Cladribina**

##### **Estructura Química.**



##### **Mecanismo de Acción.**

La cladribina, análogo purínico resistente a la adenosindesaminasa, posee potente actividad contra leucemia, leucemia linfocítica crónica y linfomas de baja gradación anatomopatológica (Estey, Kay Beutler, 1992). Después de fosforilación intracelular por la desoxicitidincinasa es incorporada en DNA; en

éste ácido causa roturas de filamentos y depleción de NAD y ATP, así como apoptosis en algunas líneas celulares (Piro 1992). No se conoce en detalle el mecanismo exacto de acción de cladribina pero el efecto citotóxico no requiere de la división celular<sup>(197)</sup>.

**Farmacocinética**

La cladribina no se absorbe adecuadamente por vía oral (55% +/- 17%), de modo que se prefiere la vía intravenosa (Liliemark 1992). El fármaco se excreta principalmente por los riñones, y su vida media plasmática es de 35 minutos y 6.7 horas (Liliemark y Juliusson, 1991)<sup>(197)</sup>.

**Interacciones Medicamentosas**

La eficacia terapéutica de cladribina puede ser reducida por dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina<sup>(197)</sup>

**Vía y dosis de administración**

La cladribina se surte en forma inyectable. La dosis recomendada consiste en un solo ciclo de 0.09 mg/kg/día durante siete días en goteo intravenoso continuo<sup>(198)</sup>

**4.3.13 El futuro prospectivo. El futuro tratamiento de (LES).**

El futuro de el tratamiento del (LES) es representado por nuevos fármacos que son especificaciones diseñados a interferir con las diferentes fases de la respuesta inmune. Tabla No.5

Fármaco	Fase de Estudio
Anti-B7 monoclonal anticuerpo	Estudios preclínicos en modelo de animales
Metimazol	Estudios preclínicos en modelo de animales
Terapia genica	Estudios en animales modelo
Anticomplemento C5 mAb	Fase I
CTLA-4Ig	Fase I
Dnasa recombinante humana	Fase Ib
Anti-IL-10mAb	Fase II piloto
Bindant	Fase II
Anti-CD40 Ligando	Fase II
Anticuerpo monoclonal LJP394	Fase II/III

Tabla No. 5 La prospectiva futura, nuevos fármacos bajo evaluación en (LES)

Estos fármacos, se encuentran bajo evaluación para conocer su eficiencia y seguridad.

#### **Anti-CD40 anticuerpos ligados.**

Un monoclonal anticuerpo anti-CD40L puede ser eficaz en la reducción de producción de anticuerpos anti-DNA, controlando la enfermedad renal, y prolongando la supervivencia en ratones de Nueva Zelanda con lupus<sup>(199)</sup> Datos preliminares de una fase I una sencilla dosis, y dosis escalonada con humanos con anticuerpo monoclonal Anti-CD40L, en 23 pacientes con (LES) pudieron mostrar que el fármaco es bien tolerado, con pocos efectos colaterales, tales como náuseas, cefalea y astenia<sup>(200)</sup>Un segundo estudio se detuvo ya que ocurrieron algunos eventos trombóticos en algunos recipientes de el fármaco.

#### **Dnasa**

La Dnasa es una enzima que cataliza por hidrólisis el DNA extracelular. Se ha propuesto que la Dnasa previene la deposición de complejos inmunes que contiene DNA y promueve la remoción desde los tejidos. Sobre estas consideraciones, un estudio aleatorizado placebo-controlado para evaluar la seguridad y la eficiencia de la recombinante humana Dnasa (rhDNasa) en dosis de 25 µg/Kg o 125 µg/Kg en pacientes con (LN) <sup>(201)</sup> niveles del complemento (C3 y C4) complejos inmunes circulantes, no tuvieron un cambio significativo durante el tratamiento. La terapia con (rhDNasa) es bien tolerada. Se deben realizar estudios con muestras más grandes para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco.

#### **LJP 394**

LPJ 394 esta diseñado específicamente para reducir la producción de anticuerpos anti-dsDNA. Una simple administración intravenosa del fármaco es asociada con un rápido decremento de los niveles del anticuerpo anti-dsDNA después de las 4 semanas de administración. Un incremento en los niveles de anti-dsDNA se correlaciona con el riesgo de aumento en la actividad de la enfermedad, la eficacia de este fármaco esta en prevenir problemas a nivel renal en pacientes con histona de (LN)<sup>(202)</sup>En recientes fases I-II un estudio con 4 mujeres con LES estable <sup>(203)</sup> Mostraron un decremento de niveles de anti-DNA después de una pequeña infusión del fármaco. Entre las reacciones adversas que se observan están dolor de cabeza e insomnio la eficacia clínica de este fármaco todavía debe ser estudiada.

#### **Bindarit.**

Bindarit [2-(1-benzil-indazol-3-yl)metoxi-2metil-acido propionico] es un agente inmunomodulador. En estudios sobre modelos de animales con (LES) es

inhibida el desarrollo de la enfermedad con la continua administración del fármaco en ratones de Nueva Zelanda. Este fármaco reduce la frecuencia de la enfermedad renal y proteinuria, causando un aparente retraso en la aparición de anti-dsDNA y anticuerpos antinucleares.<sup>(204)</sup> Bindarit es seguro y muestra ser tolerado en pacientes normales voluntarios. En un estudio piloto realizado a 10 pacientes con (LES) con (LN) inactivo con bindarit, 600 mg dos veces al día, induciendo así, una significativa reducción de secreción de albúmina urinaria y IL-6 urinaria.<sup>(205)</sup>

**Tratamiento no Farmacológico  
en Pacientes con Lupus  
Eritematoso Sistémico (LES)**

#### 4.4 Tratamiento no farmacológico.

Lo primero que se debe de tener en cuenta en el tratamiento no farmacológico a pacientes con (LES), es la de informar al mismo paciente sobre el concepto de lo que es la enfermedad, así como a la familia. También dentro de esta misma información indicarle que el concepto de (LES) se ha modificado favorablemente en el curso de los dos últimos decenios y se dispone ahora de mayores recursos para su tratamiento, de donde el pronóstico también es mejor.

Es importante orientar al paciente sobre los factores desencadenantes como la exposición prolongada al sol, situaciones de fatiga y estrés, procesos infecciosos, embarazo y posparto, así como el efecto potencial de algunos medicamentos capaces de inducir la formación de anticuerpos antinucleares.

Dentro de las medidas generales para el tratamiento no farmacológico de los pacientes con (LES) se recomienda reposo adecuado, dieta baja en grasas de origen animal y protección contra el sol, es necesario tener en cuenta que la exposición excesiva al sol puede desencadenar brotes de actividad (y no solo síntomas en la piel) en muchos pacientes con lupus. No en todos ellos, sin embargo, dado que es imposible saber de antemano quienes empeoran o no al exponerse al sol, es prudente evitar la permanencia prolongada. Es conveniente utilizar, durante los meses de primavera y verano, cremas fotoprotectoras con alto factor de protección. Los efectos biológicos de la luz son más potentes cuando menor es la longitud de onda, Los rayos UV son capaces de atravesar las capas superficiales de la piel y producir determinados efectos en su profundidad, algunos beneficios (como la síntesis de vitamina D activa) y otros perjudiciales. Algunos beneficios (como la síntesis de vitamina D activa) y otros perjudiciales. No se conocen con exactitud todos los mecanismos que pueden dar lugar a aparición o empeoramiento de las lesiones cutáneas (incluso brotes generalizados de la enfermedad) en los pacientes con lupus que se exponen, más o menos intensamente, a la luz del sol. Por otra parte, se sabe que la radiación solar produce alteraciones en la estructura de los ácidos nucleicos. Las células de los individuos sanos son capaces de "reparar" estas alteraciones pero, por razones desconocidas, las células de muchos pacientes con lupus son incapaces de llevar a cabo esta reparación. Se sabe, también, que muchos anticuerpos estas dirigidos a elementos situados profundamente en la célula a lo que, en condiciones normales, no pueden alcanzar. A exposición de las células a los rayos UV hacen que dichos elementos emigren hacia la membrana externa de las células donde si pueden reaccionar con los anticuerpos. Las células de los pacientes con lupus reaccionan también frente a la luz produciendo radicales libres (moléculas muy tóxicas) y moléculas de adhesión (que facilitan la reacción inflamatoria) en

proporción mayor a los individuos sanos. La primera medida de protección es evitar la exposición excesiva al sol. Puede aumentarse la protección de la piel mediante ropa que cubra adecuadamente o sombreros amplios al igual que sombrillas de colores claros (En especial, blancos) para evitar la absorción de la radiación del sol. Siempre de tener en cuenta la agresividad potencial de infecciones oportunistas, ya que los pacientes con lupus, son pacientes inmunocomprometidos, pueden surgir problemas infecciosos oportunistas que puede provocar complicaciones posteriores.

Los consejos generales que debe tomar en cuenta un paciente con LES primero, que debe saber el enfermo con lupus es que puede llevar una vida absolutamente normal. Pueden trabajar, estudiar y hacer una vida de relación social similar a la gente que le rodea. No es infrecuente que cuando hay lesiones cutáneas, experimente cierto rechazo, especialmente en los ambientes laborales. Esto se da sobre todo por el miedo existente, entre la gente que desconoce el lupus a que se trate de una enfermedad contagiosa. Ante esto lo único que cabe, es explicar claramente en que consiste la enfermedad. La alimentación de ser completa y sana. No hay ningún alimento que sea especialmente perjudicial para el paciente, lo que debe tenerse en cuenta es la dieta baja en grasas, tratándose de mantener en su peso ideal. Hay casos descritos en los que el Lupus empeoraba a tomar productos lácteos. En cualquier caso esto no deja de ser un hecho aislado y por lo tanto no tiene más interés que él conocerlo. Cuando hay afección renal y sobre todo hipertensión arterial, habrá que tomar serias medidas, entre ellas la de comer alimentos poco salados y no condimentar la comida con sal. En estos casos, es preciso realizar algunas modificaciones en la dieta que tendrán que ser ajustadas a cada paciente en particular: mientras que en algunos pacientes deberá reducirse la cantidad de proteínas (carne, huevo, pescado), en otros, en los que se comprueba una pérdida importante de albúmina por la orina, habrá que aumentarla. Cuando los riñones son incapaces de eliminar adecuadamente los excesos de potasio es necesario disminuir el contenido del mismo en la dieta. Por ello hay que reducir el consumo de frutas; especialmente los cítricos (naranja, limones, plátanos, fresas y frutos secos) Las verduras pierden gran parte del potasio que contienen si se les cambia un par de veces el agua en que se cuecen. La posición del médico en cuanto a autorización o prohibición de alcohol y tabaco (en ausencia de hipertensión o de enfermedad cardiovascular o respiratoria donde evidentemente debe prohibirse) es la misma que mantiene en la población global: el tabaco y el alcohol no son recomendables para nadie; en todo caso, moderación. Su actividad sexual habitual no tiene por que limitarse.<sup>(185)</sup>

El aspecto del manejo emocional y específicamente del enojo, la frustración y la desesperación que genera el (LES), no son explicados en la literatura. En este caso específico, algunas asociaciones mundiales como la sociedad americana para el lupus y la sociedad mexicana de pacientes con lupus, por ejemplo, le han



dado mucha importancia a los factores psicológicos de la enfermedad y a la necesidad de la evaluación o intervención psicológica. Se han escrito artículos sobre los aspectos psicológicos que influyen en las enfermedades reumáticas destacando la importancia de la atención psicológica para los pacientes, para mejorar su calidad de vida. Entre los factores psicológicos que influyen predominante en la calidad de vida de los pacientes reumáticos están la depresión y el estrés<sup>(198)</sup> por ello la importancia de unirse a un grupo de apoyo con pacientes que padezcan la misma enfermedad, para realizar así la ayuda psicológica necesaria para evitar caer en los cuadros de depresión. La fatiga es uno de los más comunes síntomas en el paciente con (LES) pudiendo afectar en un 80% de los pacientes <sup>(195)</sup> esta se puede deber a diversas causas entre ellas, puede ser por la actividad propia de la enfermedad, falta de sueño, poco ejercicio aeróbico (tal como caminar), que influyen en un nivel mayor conforme va transcurriendo el tiempo. Los pacientes con (LES) presentan una mayor incidencia de artritis por la fatiga, y en consecuencia una mayor actividad de la enfermedad<sup>(195)</sup> por ello es importante, mandar por parte del médico una serie de ejercicios que contrarresten esta fatiga manifiesta por la enfermedad en pacientes con (LES). Como se comento anteriormente, la dieta es importante en pacientes con (LES), no de los problemas que se presentan, con el tratamiento farmacológico, en especial con los corticosteroides (prednisona), es el riesgo de desarrollo de osteoporosis (perdida de calcio por parte de los huesos), el cual se puede controlar o disminuir, con una terapia farmacológica a base de complementos ricos en calcio y vitamina D, para evitar estas posibles futuras complicaciones <sup>(196)</sup>

## **Discusión**

## **5. DISCUSION**

El tratamiento a pacientes con la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), se debe realizar desde muchos aspectos diferentes, tanto farmacológico, como no farmacológico, ya que el (LES) es una enfermedad que solamente se tienen hipótesis en cuanto a que es lo que la provoca, sobre esta, se esta estudiando para poder ayudar al tratamiento de la misma y su posible curación. Pero aunque todavía se ve lejano conocer realmente cual es su etiología de la enfermedad, lo que si se tiene claro, es que las manifestaciones que esta acarrea son las que tiene que tratar o coadyevar, para evitar problemas graves posteriores tras la primera manifestación de la enfermedad.

Aunque, si bien el (LES) puede comprometer o afectar cualquier órgano, el diagnostico juega un papel importante, ya que de este dependerá el tratamiento futuro y el control que se tendrá sobre la enfermedad que padezca el paciente con (LES).

Ya que la enfermedad del (LES) suele ser difícil su diagnostico, por la pruebas clínicas que se requieren para confirmarlo (como el caso de la prueba del anticuerpo antinuclear (ANA), que son específicas para la enfermedad o apoyo para el mismo diagnostico, se debe de tener en cuenta que la enfermedad presenta diferentes facetas, que pueden varias desde un proceso benigno, que tiene pocos síntomas, hasta síntomas severos que pueden comprometer órganos importantes. Por lo cual para homogenizar criterios para este diagnostico de (LES) el Colegio Americano de Reumatología propuso 10 criterios para un mejor diagnostico, y en el cual indican que para saber si existe la posibilidad de (LES) en un paciente, debe de presentar por lo menos 4 de los criterios propuestos por ellos, y apoyándose con pruebas clínicas de laboratorio. Un problema que se puede presentar es que algunas de las pruebas de laboratorio para (LES) resultan ser positivas en otra enfermedad, como es el caso de la artritis reumatoide y que suele ser, la enfermedad con la cual puede confundirse el (LES).

El tratamiento farmacológico para pacientes con (LES) es de suma importancia, ya que la enfermedad de etiología desconocida, se sabe que puede estar catalogada, como una enfermedad autoinmune (los anticuerpos del sistema inmune se dirigen contra el portador de la enfermedad), por lo que la terapia farmacológica debe de dirigirse a este problemas, además de algunas manifestaciones características de la enfermedad, como la inflamación, siendo entonces así importante conocer, el mecanismo de acción de los fármacos enfocados a tratar y sobrellevar a la enfermedad.

Dentro de los fármacos que se utilizan en el tratamiento del (LES), los corticoides son sin duda, la piedra angular, y en gran medida son los responsables del mejor pronóstico de la enfermedad en la actualidad. Cuando se administran por primera vez, tienen un efecto dramático sobre los síntomas y signos de la enfermedad (Fig 6) dentro de los corticoides mas empleados esta la prednisona, la cual debe regularse la dosis (Disminuir) conforme se va haciendo asintomatica la enfermedad.

Los fármacos inmunosupresores suelen ser indicados en glomerulonefritis proliferativa difusa, y también en la necesidad de disminuir dosis altas de corticosteroides, dentro de estos fármacos inmunosupresores, los cuales han tomado auge, por algunas mejoras o control en la enfermedad renal de (LN) que se están utilizando como la azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina a, Micofenolato de mofetilo, entre otros. Por lo cual es muy importante su manejo, ya que estas alteraciones renales en el (LES) pueden determinar el pronóstico de la enfermedad.

Otro fármaco que ha tenido auge, aunque con muy mala reputación, y que en estudios recientes se ha utilizado en (LES), se puede ver como otra opción, aunque se necesitan mas estudios para poder hacer un uso seguro de este fármaco, que es la talidomina <sup>(206)</sup>

Dentro de los glucocorticoides empleados como base en el tratamiento del (LES) para controlar la enfermedad, aunque requiere dosis altas que a veces resultan inconvenientes, se tiene la (DHEA), ya que los pacientes con (LES) se sabe que tienen defectos hormonales <sup>(164)</sup>, resultando bajos niveles de andrógenos, por lo cual la (DHEA) ayuda a controlar la enfermedad y al igual que la talidomina, se requiere revisar los estudios hechos para poder utilizarla con seguridad en el paciente.

La administración de diferentes fármacos puede conllevar a una serie de reacciones adversas y de interacciones medicamentosas, problemas tales como, aumento de la presión, osteoporosis, cefaleas etc. que hace que se deba elegir, una terapia farmacológica extra, que ayude a estos problemas que se van presentando en el transcurso de la enfermedad.

La información sobre la enfermedad hacia los pacientes con (LES) es de suma importancia, ya que en gran medida, de esta depende, que, con el conocimiento de las causas que puedan provocar mayores manifestaciones de la enfermedad al paciente, tales como, exposición al sol, reacciones secundarias adversas, dietas alimenticias, que ayuden a llevar a una vida normal, y también suele ser importante para el mejor seguimiento y un mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y así ayudarse a tener una mejor perspectiva de vida.

Por lo tanto el QFB tiene una importante labor para llevar a cabo una mejor vigilancia en cuanto a la administración de fármacos y posibles reacciones no deseadas por el médico en el paciente, y así poder crear un equipo importante de salud en la prevención de problemas provocados por una mala prescripción o mal uso de los fármacos, que conlleven a un riesgo al paciente

En cuanto a las futuras alternativas, en el tratamiento farmacológico para pacientes con (LES) se encuentran en las diferentes fases de investigación, las cuales a futuro pueden llevar a un tratamiento mas selectivo y específico a la enfermedad de (LES ) y quizás curarla.

## Conclusiones

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **6. CONCLUSIONES**

- Se realizó la investigación bibliográfica y hemerográfica sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), así como alternativas futuras para su manejo.
- El tratamiento farmacológico del (LES) tradicional maneja fármacos como inmunosupresores, antimalarios y corticosteroides principalmente.
- Los nuevos fármacos para el tratamiento del (LES) que se encuentran en fase de desarrollo son Anti-CD40, Dnasa, LPJ 394, y Bindarit
- Entre las consideraciones para el tratamiento no farmacológico en pacientes con (LES) se tiene: No exposición a la luz solar, información general de médico y farmacéutico al paciente, dieta, ejercicio, evitar terapia concomitante con otros fármacos.
- El farmacéutico tiene un papel importante en cuanto a la educación sanitaria del paciente con (LES), ya que la información, los perfiles terapéuticos, seguimiento de posibles interacciones farmacológicas, darán la información suficiente para obtener una terapia exitosa en el enfermo.

**7. ANEXO**

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Azatioprina</b>	<b>Alopurinol</b>	Toxicidad por <b>azatioprina</b> (Leucopenia, anemia, vómito, náusea)	Evitar la combinación en caso de usarlos, debe reducirse la dosis de azatioprina.
	<b>Captopril</b>	Mielosupresión	Evitar la combinación ; si no es posible, vigilar datos de mielosupresión.
	<b>Cizapril</b>	Mielosupresión	Evitar la combinación de <b>Azatioprina</b> e inhibidores de la <b>ECA</b> .
	<b>Enalapril</b>	Mielosupresión	Evitar la combinación
	<b>Lisinopril</b>	Mielosupresión	Evitar la combinación
	<b>Micofenolato de Mofetilo</b>	Efectos desconocidos	No se recomienda combinarlos.
	<b>Perindopril</b>	Mielosupresión	Evitar la combinación
	<b>Trandolapril</b>	Mielosupresión	Evitar combinación si no es posible vigilar Anemia o Leucopenia
	<b>Vacunas vivas</b>	Aumenta el riesgo de infección por la vacuna viva	Valorar el riesgo / beneficio



**MANEJO TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)**

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

Fármaco	Fármaco Interactor	Efecto Causante	Manejo de la Interacción
Bromocriptina	Bromperidol	Disminuye la eficacia de la <b>Bromocriptina</b>	Vigilar Pérdida de control Psicótípico, reajustar dosis del agonista de <b>Dopamina</b> o suspenderlo
	Ciclosporina	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b> (disfunción renal, colestasis, parestesia)	Vigilar las concentraciones séricas de <b>Ciclosporina</b> ; si se requiere disminuir dosis de <b>Ciclosporina</b>
	Fenilpropanolamina	Toxicidad por <b>Bromocriptina</b> (cefalea, hipertensión, taquicardia)	Suspender la <b>Bromocriptina</b>
	Isometepeno	Toxicidad por <b>Bromocriptina</b> (cefalea, hipertensión, taquicardia)	Suspender la <b>Bromocriptina</b> y evitar el tratamiento con analgésicos o simpaticomiméticos
Ciclofosfamida	Alopurinol	Toxicidad por <b>Ciclofosfamida</b> (Supresión de la Médula Osea, náusea, vómito)	Evite la combinación en caso contrario vigilar datos de supresión de la Médula Osea
	Tamoxifeno	Tromboembolismo	Evaluar riesgo / beneficio
Ciclosporina A	Acetazolamida	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b>	Evitar combinación, vigilar datos de toxicidad de la <b>Ciclosporina</b>

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Ciclosporina A</b>	<b>Amlodipino</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b> (colestasis, parestesia, disfunción renal)	Vigilar las concentraciones de <b>Amlodipino</b> y si se requiere reducir la dosis
	<b>Atrovastatina</b>	Riesgo de Miopia y rabdomiolisis	Vigilar concentraciones de Creatinina (CK) y si aumenta suspender el fármaco
	<b>Bromocriptina</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b> (disfunción renal, colestasis, parestesia)	Vigilar las concentraciones séricas de <b>Ciclosporina</b> ; si se requiere disminuir dosis de la <b>Ciclosporina</b>
	<b>Captopril</b>	Insuficiencia Renal	Moonitorear signos de Insuficiencia Renal
	<b>Carbamazepina</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b> (disfunción renal, colestasis, parestesia)	Vigilar las concentraciones de <b>Ciclosporina</b> dos o tres semanas antes y después de iniciar o suspender <b>Carbamazepina</b>
	<b>Cilazapril</b>	Insuficiencia renal aguda	Vigilar datos de insuficiencia Renal Aguda

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Ciclosporina A</b>	<b>Cisaprida</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b> (colestasis, parestesia, disfunción renal)	Tomar las concentraciones sericas de <b>Ciclosporina</b> y ajustar la dosis
	<b>Claritromicina</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b>	Tomar las concentraciones sericas de <b>Ciclosporina</b>
	<b>Colchicina</b>	Disfunción gastrointestinal, hepatonefropatía neuromiopatía	Vigilar datos de Toxicidad.
	<b>Danazol</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b> (disfunción renal, colestasis, parestesia)	Evitar combinación monitorear concentraciones sanguíneas y ajustar dosis
	<b>Digoxina</b>	Toxicidad por <b>Digoxina</b>	Vigilar datos de toxicidad y ajustar dosis.
	<b>Diltiazem</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b> (disfunción renal colestasis, parestesia)	La interacción se utiliza intencionalmente para reducir la dosis efectiva de <b>Ciclosporina</b> ;si esto no se requiere usar otro bloqueador de los canales de calcio y / o ajustar dosis de <b>Ciclosporina</b>
	<b>Enalapril</b>	Disfunción renal aguda.	Vigilar función renal.

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Ciclosporina A</b>	<b>Felodipino</b>	Aumenta concentraciones séricas de uno de los medicamentos y toxicidad por uno o ambos	Vigilar las concentraciones séricas de la <b>ciclosporina</b> , así como la función renal disminuir la dosis o ajustarla.
	<b>Griseofulvina</b>	Disminuye el efecto de la <b>Ciclosporina</b>	Vigilar la respuesta a la <b>ciclosporina</b>
	<b>Glipizida</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b>	Vigilar concentraciones de <b>Glipizida</b> y ajustar dosis, vigilar signos de toxicidad por <b>Ciclosporina</b>
	<b>Ketoconazol</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b> (disfunción renal, colestasis, parestesia)	Reducir dosis de <b>Ciclosporina</b> en un 50% concentraciones séricas mayores a 300 mcg/l y disminución de <b>cromo sérico</b> indican nefrototoxicidad.
	<b>Metilprednisolona</b>	Toxicidad por <b>ciclosporina</b>	Vigilar concentraciones de <b>Ciclosporina</b> y ajustar dosis, vigilar datos de toxicidad.

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Ciclosporina A</b>	<b>Naproxeno</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b>	Vigilar concentraciones de <b>Ciclosporina</b> y función renal; Si hay insuficiencia suspender <b>AINES</b>
	<b>Neomicina</b>	Disfunción renal / nefrotoxicidad	Determinar concentraciones de ambos fármacos y ajustar si es necesario
	<b>Piroxicam</b>	Aumento de la toxicidad de <b>Ciclosporina</b>	Vigilar concentraciones de <b>Ciclosporina</b> y ajustar dosis si se requiere; vigilar función renal
	<b>Rifampicina</b>	Disminuye concentraciones de <b>Ciclosporina</b> y aumenta el riesgo de rechazo	Evitar combinación; aumentar la dosis de <b>ciclosporina</b> en 2.5 a 5 veces sobre la concentración basal. Las concentraciones terapéuticas son de 150 mcg / L inicialmente y 50 a 100 mcg / L después; vigilar datos de rechazo del trasplante.

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Ciclosporina A</b>	<b>Sulfametoxazol</b>	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad u disminuye las concentraciones de <b>Ciclosporina</b>	Vigilar función renal, eficacia de <b>Ciclosporina</b> y ajustar dosis.
	<b>Sulindaco</b>	Toxicidad por <b>Ciclosporina</b>	Vigilar las concentraciones y ajustar la dosis.
	<b>Teofilina</b>	Toxicidad por <b>Teofilina</b>	Vigilar datos de afección al <b>SNC</b>
	<b>Toxoide Tetánico</b>	Inhibición a la respuesta inmunológica a la vacuna	Vacunar 2-4 semanas antes de <b>Ciclosporina</b>
	<b>Trimetropina</b>	Nefrotoxicidad y disminución de concentraciones de <b>Ciclosporina</b>	Vigilar concentraciones de <b>Ciclosporina</b> y función renal.
	<b>Vacuna para Haemophilus Influenzae B</b>	Respuesta inadecuada a la vacuna	Vacunar de 2-4 semanas antes de iniciar a <b>Ciclosporina</b> .
	<b>Vacuna Hepatitis B</b>	Respuesta inadecuada a la vacuna	Vacunar de 2-4 semanas antes de iniciar a <b>Ciclosporina</b>
	<b>Vacuna para Sarampión</b>	Respuesta Inmunológica inadecuada a la vacuna	Vacunar de 2-4 semanas antes de iniciar a <b>Ciclosporina</b>

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

Fármaco	Fármaco Interactor	Efecto Causante	Manejo de la Interacción
<b>Dapsona</b>	<b>Delavirdina</b>	Toxicidad por <b>Dapsona</b>	Disminuir Dosis de <b>Dapsona</b>
	<b>Didanosina</b>	Disminuye la eficacia de <b>Dapsona</b>	Se recomienda administrar la dapsona 2 horas antes de la <b>Didanosina</b>
	<b>Probencid</b>	Toxicidad	Vigilar estrechamente toxicidad de <b>Dapsona</b>
	<b>Rifampicina</b>	Disminuye la eficacia de <b>Dapsona</b>	Ajustar la dosis si es necesario.
	<b>Trimetoprima</b>	Toxicidad por <b>Dapsona</b> o también por <b>trimetoprima</b> (depresión de Médula ósea, Trombocitopenia, leucopenia, anemia megaloblastica)	Monitorear toxicidad de ambos Fármacos, en caso necesario suspender uno o los dos fármacos; Esta reacción puede ser más pronunciada en pacientes con SIDA activo.
	<b>Zidovudina</b>	Toxicidad hematológica (neutropenia)	Se recomienda retirar o reducir dosis de uno o ambos fármacos, realizar cuentas seriadas de formula roja y blanca.

**Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))**

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Metotrexato</b>	<b>Ácido Acetilsalicílico</b>	Toxicidad por <b>Metotrexato</b> (leucopenia, trombocitopenia, anemia, úlcera mucosas, nefrotoxicidad)	No utilizar <b>Ácido Acetilsalicílico</b> con dosis elevadas de <b>Metotrexato</b> , en caso contrario vigilar mielosupresión y toxicidad, gasto intestinal. La combinación en dosis bajas es bien tolerada.
	<b>Amoxicilina</b>	Toxicidad por <b>Metotrexato</b>	Evitar su combinación en caso contrario reducir la dosis de <b>Metotrexato</b> y mantener vigilado al paciente por posibles efectos como Leucopenia, trombocitopenia y úlceras cutáneas
	<b>Diclofenaco</b>	Toxicidad por <b>Metotrexato</b>	No administrar <b>AINES</b> por lo menos en 10 días, si se da <b>Metotrexato</b> en dosis altas. En dosis bajas (7.5-15 mg/semana) es bien tolerada.



Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Metotrexato</b>	<b>Doxicilina</b>	Aumenta el riesgo de toxicidad por <b>Metotrexato</b> (Leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad úlcera de mucosas.	Vigilar efectos adversos del <b>Metotrexato</b> , si es posible cambiar antibiótico
	<b>Ibuprofeno Indometacina Ketoprofeno Ketorolaco Naproxeno</b>	Toxicidad por <b>Metotrexato</b>	No dar <b>AINES</b> durante los 10 días de tratamiento a dosis altas de <b>Metotrexato</b> en dosis bajas es bien tolerada la combinación..
	<b>Neomicina</b>	Disminuye la eficacia de <b>Metotrexato</b>	De ser posible administrar ambos fármacos por vía oral y considerar aumento de dosis de <b>Metotrexato</b>
	<b>Omeprazol</b>	Aumenta el riesgo de Toxicidad de <b>Metotrexato</b>	Evitar la combinación ; si no disminuir Dosis de <b>Metotrexato</b>
	<b>Penicilina G</b>	Aumenta riesgo de Toxicidad por <b>Metotrexato</b>	Descontinuar <b>Omeprazol</b> mientras se da <b>Metotrexato</b>
	<b>Sulfametoxazol</b>	Aumenta toxicidad de <b>Metotrexato</b>	Evitar combinación, si no vigilar anomalías hematológicas y dar <b>Ácido Fólico</b>

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Metotrexato</b>	<b>Tamoxifeno</b>	Tromboembolismo	Evaluar riesgo / beneficio
	<b>Triamtereno</b>	Depresión de Médula Ósea	Evitar combinación, si no es posible vigilar con Biometría Hemática completa, función hepática y renal
	<b>Trimetoprina</b>	Aumenta Toxicidad por <b>Metotrexato</b>	Evitar combinación, si no es posible vigilar con Biometría Hemática completa.
<b>Micofenolato de Mofetilo</b>	<b>Azatioprina</b>	Efectos Desconocidos	No se recomienda combinarlos
	<b>Colestiramina</b>	Disminuye la eficacia de <b>Micofenolato de Mofetilo</b>	No se recomienda la combinación
	<b>Carbonato de Magnesio Hidróxido de Magnesio</b>	Disminuye la eficacia de <b>Micofenolato de Mofetilo</b>	Evitar la Combinación de los fármacos; de no ser así ajustar la dosis de ambos
<b>Tacrolimus</b>	<b>AINES</b>	Insuficiencia renal aguda	Evitar combinación y vigilar función renal
	<b>Cloranfenicol</b>	Toxicidad por <b>Tacrolimus</b> (nefrototoxicidad, hiperglucemia, hipercalemia)	Vigilar concentraciones plasmáticas de <b>Tacrolimus</b> y ajustar dosis.

**MANEJO TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)**

Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Tacrolimus</b>	<b>Espirolactona</b>	Hipercalemia	No combinar
	<b>Estreptomicina</b>	Nefrotoxicidad sinérgica	Vigilar función Renal
	<b>Fluconazol</b>	Toxicidad por <b>Tacrolimus</b> (nefrotoxicidad, hiperglucemia, hipercalemia)	Vigilar concentraciones plasmáticas de <b>Tacrolimus</b> y ajustar dosis
	<b>Gentamicina</b>	Disfunción renal aumentada	Vigilar con pruebas de Disfunción Renal
	<b>Ketoconazol</b>	Toxicidad por <b>Tacrolimus</b>	Vigilar concentraciones plasmáticas de <b>Tacrolimus</b>
	<b>Metilprednisolona</b>	Toxicidad por <b>Tacrolimus</b>	Vigilar concentraciones plasmáticas de <b>Tacrolimus</b>
	<b>Neomicina</b>	Hay daño renal aditivo	Vigilar Función hepática
	<b>Nifedipino</b>	Toxicidad por <b>Tacrolimus</b>	Vigilar concentraciones plasmáticas de <b>Tacrolimus</b>
	<b>Sulindaco</b>	Insuficiencia renal aguda	No combinar
	<b>Tobramicina</b>	Nefrotocidad Sinérgica	Vigilar función renal
	<b>Vacuna de BCG</b> <b>Vacunas de</b> <b>Rubeola</b> <b>Viruela</b> <b>Sarampión</b>	Disminuye la eficacia de la vacuna y aumenta el riesgo de infección en huéspedes inmunocomprometidos	No combinar ; aplicar antes o después de haber terminado la terapia con <b>Tacrolimus</b>



Anexo No. 1 Interacciones medicamentosas. (medicamentos usados en la terapia farmacológica en la enfermedad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES))

<b>Fármaco</b>	<b>Fármaco Interactor</b>	<b>Efecto Causante</b>	<b>Manejo de la Interacción</b>
<b>Prednisona</b>	<b>Asparginasa</b>	Efecto aumento del riesgo de toxicidad	Administrar <b>asparginasa</b> , después del tratamiento con prednisona.
	<b>hidroclorotiazida</b>	Hipocaliemia y arritmias cardiacas	Determinar cifras de potasio serico estrechamente
	<b>Toxoide tetanico</b>	Inhibición de la respuesta inmunologia a la vacuna	Valorar riesgo-beneficio.

## **Bibliografía**

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Féller M.J. *Immunology of Skin Disease*. Oxford Elsevier 1ª. Ed. 1980;215-34
2. Smith C.D. The history of Lupus Erythematosus From Hipócrates to Osler. *Rheumatic Dis Clin Of North Am* 1988; 14:1-14
3. Núñez J.G. Colagenosis, Aspectos clínicos e histopatológicos Tesis UNAM, México, D.F. 1989
4. Ginzler EM, Antoniadiis. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus measures of disease amd long-term complications. *Curr Ipin Rheum* 1992;4:672-680
5. Grishman E, Gerber MA. Patterns Of renal injury in systemic lupus erythematosus, light and inmunofluorescence microscopic observations. *Am J. Kidney Dis* 1982;1(Suppl 2):135.
6. Harrist J.T. Specificity and clinical Eselfuness of Lupus. *Arthritis Rheum* 1980;23: 479-90
7. Lee L. A. Kathleen. Cutaneous Lupus Erythematosus.Current Problems in Dermatology 1989; 1(6):165-200
8. Callen J.P. Mucocutaneous Change in Patients with Lupus. *Rheum Dis Clin of North Am* 1988;14(1):79-97
9. Tuffanelli Discoid Lupus Erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1982; 8: 327-347
10. Kelley. *Text Book of Rheumatology*, W.B. Sanders 2a Ed. 1985 pp 1042-1115
11. Robinson D. Lupus Eritematoso Generalizado. *Scientific American*, 1989;57:371-410
12. Ginzler EM, Schorn K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:67-78.
13. Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:73-80.
14. Swaak AJG, Nossent JC, Bronsveld W, et al. Systemic lupus erythematosus. I. Outcome and survival: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis* 1989;48:447-54.
15. Miller MH, Urowitz MD, Gladman DD, Killinge DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:327-34.
16. Barron KS,Silverman ED, González J, Reveille JD. Clinical, serologic, and immunogenetic studies in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993;36:348-54.
17. Baker SB, Rovira JR, Campion EW, Mills JA. Late onset systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979;66:727-32.
18. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in

- non-SLE disorder: prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
19. McHugh NJ, Moya DAH, James IE, Sampson M, Maddison PJ. Lupus anticoagulant; clinical significance in anticardiolipin positive patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991;50:548-52.
  20. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:235-47.
  21. Ordi J, Selva A, Monegal F, Porcel JM, Martínez-Costa X, Vilardell M. Anticardiolipin antibodies and dependence of a serum cofactor: a mechanism of thrombosis. *J Rheumatol* 1993;20:1321-4.
  22. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: the Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34:1538-45.
  23. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, et al. Lupus nephropathy and pregnancy: report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med* 1982;142:771-6.
  24. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989;32:665-70.
  25. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children: comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993;36:1263-73.
  26. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1985;313:152-6.
  27. Hellmann OB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:341-8.
  28. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiological group. *Q J Med* 1985;55:271-87.
  29. Piliero P, Furie R. Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:185-9.
  30. Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis* 1992;51: 717-9.
  31. Callen JP. Mucocutaneous changes in patients with lupus erythematosus: the relationship of these lesions to systemic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:79-97.
  32. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am* 1989;73:1073-90.

33. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1989;121:727-41.
34. Raz E, Bursztyn M, Rosenthal T, Rubinow A. Severe recurrent lupus laryngitis. *Am J Med* 1992;92:109-10.
35. McLaughlin J, Gadsman DD, Urowitz MB, Bombardier C, Farewell VT, Cole E. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II. Survival analyses according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 1991;34:1268-73.
36. Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Berden JHM, Swaak TJF. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis: analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990;33:970-7.
37. Esdaile JM, Lawrence J, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:135-48.
38. Magil AB, Ballon HS, Chan V, Lirenman DS, Rae A, Sutton RA. Diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: determination of prognostic significance of clinical, laboratory and pathologic factors. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:210-20.
39. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MG. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;19:47-52.
40. Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:411-6.
41. Hanson VG, Horowitz M, Rosenbluth D, Spiera H, Puszkis S. Systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement show antibodies to a 50-kD neuronal membrane protein. *J Exp Med* 1992;176:565-73.
42. Kaell AT, Shetty M, Lee BCP, Lockshin MD. The diversity of neurologic events in systemic lupus erythematosus: prospective clinical and computed tomographic classification of 82 events in 71 patients. *Arch Neurol* 1986;43:273-6.
43. Wong KL, Woo EKW, Yu YL, Wong RWS. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Q J Med* 1991;81:857-70.
44. Richardson EP Jr. Systemic lupus erythematosus. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Neurological manifestations of systemic diseases. Part II. Vol. 39 of Handbook of clinical neurology.* Amsterdam: North-Holland, 1980:273-93.
45. Hanly JG, Walsh NMG, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:732-41.
46. Weiner DK, Allen NB. Large vessel vasculitis of the central nervous system in systemic lupus erythematosus: report and review of the literature. *J Rheumatol* 1991;18:748-51.



47. Isenberg DA, Meyrick-Thomas D, Snaith ML, McKeran RO, Royston JP. A study of migraine in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982;41:30-2.
48. Stimmler MM, Coletti PM, Quismorio FP Jr. Magnetic resonance imaging of the brain in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:335-49.
49. Bell CL, Partington C, Robbins M, Graziano F, Tuiski P, Kornguth S. Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus: correlation with clinical remission and antineurofilament and anticardiolipin antibody titers. *Arthritis Rheum* 1991;34: 432-41.
50. Boumpas DT, Patronas NJ, Dalakas MR, Bakim CA, Klippel JH, Balow JE. Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging and review of the literature. *J Rheumatol* 1990;17:89-92.
51. Escalante A, Stimmler MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:800-2.
52. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging* 1992;7(2):1-18.
53. Cervera R, Font J, Paré C, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992;51:156-9.
54. Wilcox PG, Stein HB, Clarke SD, Paré PD, Pardy RL. Phrenic nerve function in patients with diaphragmatic weakness and systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988;93:325-8.
55. Haupt MM, Moore CW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus: analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981;71:791-8.
56. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990;17:1292-8.
57. Cairns D, Shelley L, Burke WMT, et al. The differing patterns of interstitial lung involvement in connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1992;19:1089-95.
58. Kahl LE. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus: report of ten patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:1343-9.
59. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1992;71: 216-23.
60. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990;335:1541-4.

61. Gleason CB, Stoddard MF, Wagner SG, Longaker RA, Pierangeli S, Harris EN. A comparison of cardiac valvular involvement in the primary antiphospholipid syndrome versus anticardiolipin-negative systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1993;125:1123-9.
62. Leung W-H, Wong K-L, Lau C-P, Wong CK, Cheng CH. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M-mode, cross-sectional and Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol* 1990;27:367-75.
63. Hoffman BI, Katz WA. The gastrointestinal manifestation of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1980;9:237-47.
64. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:25-32.
65. Perednia DA, Curosh NA. Lupus-associated protein-losing enteropathy. *Arch Intern Med* 1990;150:1806-10.
66. Jiménez Enrique. Complicaciones del Lupus Eritematoso Sistémico como primera manifestación. *Med. Int Mex* 1999, Volumen 15 (4): 141-144
67. Alarcon-Segovia, et al. The connective tissue diseases as disorders of immune regulation. *Clin Rheumatol* 1989; L1:451-469
68. Arturo Weinstein, División de reumatología e inmunología, Universidad Medica Nueva York 1990;1:123-125
69. Ginzler EM, Antoniadis. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus measures of disease and long-term complications. *Curr Opin Rheum* 1992;4:672-680
70. Grishman E, Gerber MA. Patterns Of renal injury in systemic lupus erythematosus, light and immunofluorescence microscopic observations. *Am J. Kidney Dis* 1982;1(Suppl 2):135.
71. Teinberg AD, Gourley MF, Klinman DM, et al. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991;115:548-59.
72. Gershwin ME, Steinberg AD. Qualitative characteristics of anti-DNA antibodies in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1974;17:947-54.
73. Wener MH, Mannik M, Schwartz MM, Lewis EJ. Relationship between renal pathology and the size of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:85-97.
74. Schifferli JA, Ng CN, Peters DK. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *N Engl J Med* 1986;315:488-95.
75. Fronck Z, Timmerman LA, Alper CA, et al. Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990;33:1542-53.
76. Doherty DG, Ireland R, Demaine AG, et al. Major histocompatibility complex genes and susceptibility to systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Arthritis Rheum* 1992;35:641-6.

77. Steinberg AD, Krieg AM, Gourley MF, Klinman DM. Theoretical and experimental approaches to generalized autoimmunity. *Immunol Rev* 1990;118:129-63.
78. Young RA. Stress proteins and immunology. *Annu Rev Immunol* 1990;8:401-20.
79. Drake CG, Kotzin BL. Superantigens: biology, immunology, and potential role in disease. *J Clin Immunol* 1992;12:149-62.
80. van Es JH, Gmelig-Meyling FH, van de Akker WR, Aanstoot H, Derksen RH, Logtenberg T. Somatic mutations in the variable regions of a human IgG anti-double-stranded DNA autoantibody suggest a role for antigen in the induction of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1991;173:461-70.
81. Diamond B, Karz JB, Paul E, Aranow C, Lustgarten D, Scharff MD. The role of somatic mutation in the pathogenic anti-DNA response. *Annu Rev Immunol* 1992;10:731-57.
82. Ara J, Ali R. Reactive oxygen species modified DNA fragments of varying size are the preferred antigen for human anti-DNA autoantibodies. *Immunol Lett* 1992;34:195-200.
83. Terada K, Okuhara E, Kawarada Y, Hirose S. Demonstration of extrinsic DNA from immune complexes in plasma of a patient with systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;174:323-30.
84. Talal N, Garry RF, Schur PH, et al. A conserved idiotype and antibodies to retroviral proteins in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1990;85:1866-71.
85. Ranki A, Kurki P, Riepponen S, Stephansson E. Antibodies to retroviral proteins in autoimmune connective tissue disease: relation to clinical manifestations and ribonucleoprotein autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1992;35:1483-91.
86. Claman HN. The biology of the immune response. *JAMA* 1992;268:2790-6.
87. Miller JFAP, Morahan G. Peripheral T cell tolerance. *Annu Rev Immunol* 1992;10:51-69.
88. Tsao BP, Ohnishi K, Cheroutre H, et al. Failed self-tolerance and autoimmunity in IgG anti-DNA transgenic mice. *J Immunol* 1992;149:350-8.
89. Winfield JB, Mimura T. Pathogenetic significance of anti-lymphocyte autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63:13-6.
90. Klinman DM, Shirai A, Ishigatsubo Y, Conover J, Steinberg AD. Quantitation of IgM- and IgG-secreting B cells in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34:1404-10.
91. Arnett FC, Reveille JD. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:865-92.

92. Reichlin M, Harley JB, Lockshin MD. Serologic studies of monozygotic twins with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:457-64.
93. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:311-8.
94. Jones DRE, Hopkinson ND, Powell RJ. Antibodies in pet dogs owned by patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1992;339:1378-80.
95. Jungers P, Kuttent F, Liote F, et al. Hormonal modulation of systemic lupus erythematosus: preliminary clinical and hormonal results with cyproterone acetate. *Arthritis Rheum* 1985;28: 1243-50.
96. Asherson RA, Lahita RG. Sex hormone modulation in systemic lupus erythematosus: still a therapeutic option? *Ann Rheum Dis* 1991;50:897-8.
97. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol* 1991;20:427-33.
98. Berczi I. Prolactin, pregnancy and autoimmune disease. *J Rheumatol* 1993;20:1095-100.
99. Sternberg EM. moderator. The stress response and the regulation of inflammatory disease. *Ann Intern Med* 1992;117:854-66.
100. Franco Fabiola, Manejo terapeutico en pacientes con leucemia linfoblastica aguda, tesis para obtener el titulo de QFB, cuautitlan izcalli, 2000 pag 33-35
101. Shigemasa C, Tanaka T, Mashiba H. Effect of the vegetarian diet on systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1992;339:1177.
102. Walton AJE, Snaith ML, Lochniskar M, Cumberland AG, Morrow WJ, Isenberg DA. Dietary fish oil and the severity of symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991;50:463-6.
103. West SG, Johnson SC. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988;108:703-6.
104. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia intermitten low-dose intravenous ciclofosphamide. *Arthritis Rheum* 1993;36: 682-4.
105. Ponticelli C. Current treatment recommendations for lupus nephritis. *Drugs* 1990;40:19-30.
106. Donadio JV Jr, Glasscock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993;21:239-50.
107. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-50.

108. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
109. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
110. Boumpas DT, Austin HA III, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:166-9.
111. Wallace DJ. A critique of the NIH lupus nephritis survey. *Arthritis Rheum* 1992;35:605-7.
112. Hariharan S, Pollack VE, Kant KS, Weiss MA, Wadha NK. Diffuse proliferative lupus nephritis: long-term observations in patients treated with ancrad. *Clin Nephrol* 1990;34:61-9.
113. Wacheltz MC, Lipsky PE. Treatment of lupus nephritis with CD5 PLUS, an immunoconjugate of an anti-CD5 monoclonal antibody and ricin A chain. *Arthritis Rheum* 1992;35:837-9.
114. Suzuki K, Hara M, Harigai M, et al. Continuous removal of anti-DNA antibody, using a new extracorporeal immunoabsorption system, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34:1546-52.
115. Fathman CG, Myers BD. Cyclosporine therapy for autoimmune disease. *N Engl J Med* 1992;326: 1693-5.
116. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373-9.
117. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984;25:689-95.
118. Schwartz MM, Lan S-P, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993;21:374-7.
119. Cheigh JS, Stenzel KH. End-stage renal disease in systemic lupus-erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1993;21:2-8.
120. Goss JA, Cole BJ, Jendrisak MD, et al. Renal transplantation for systemic lupus erythematosus and recurrent lupus nephritis: a single-center experience and a review of the literature. *Transplantation* 1991;52:805-10.
121. Nossent HC, Swaak TJG, Berden JHM. Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1990;89:169-74.

122. Wysenbeck AJ, Leibovici L, Zoldan J. Acute central nervous system complications after pulse steroid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:1695-6.
123. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988;31;8:1423-31.
124. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med* 1991;81:975-84.
125. Gmrovsky ML, Montoro M. Systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:35-50.
126. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614-20.
127. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:291-302.
128. Lockshin MD. Therapy for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:189-91.
129. Klippel JH. Is aggressive therapy effective in lupus? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:249-61.
130. Vitali C, Doria A, Tincani A. International survey on the management of patients with SLE:I. General data on the participating center and the results of questionnaire regarding mucutaneous involvement. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(Suppl,16):17-22
131. Doria A, Vitali C. International survey on the management of patients with SLE:III. The results of questionnaire regarding renal involvement 1996;14(Suppl,16):31-8.
132. de Glas-Vos JW. Treatment of proliferative lupus nephritis with methylprednisolone pulse therapy and oral azathioprine *Neth J. Med* 1995;46:4-14
133. Nossent HC, Koldingsbes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 2000;39:969-74.
134. Godfrey T, Khamashta MA, Hughes GRV. Therapeutic ad-vances in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:435-41.
135. Austin III HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, SteinbergAD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled-trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
136. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus

- two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-5.
137. Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-57.
  138. Conlon PJ, Fischer CA, Levesque MC, Smith SR, St. Clair EW, Allen NB, et al. Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1996;46:170-5.
  139. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy: maternal and fetal complications and their management. *Isr Med Assoc J* 2000;2:462-9.
  140. Manger K, Kalden JR, Manger B. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *Br J Rheumatol* 1996;35:669-75.
  141. Tam LS, Li EK, Leung CB, Wong KC, Lai FMM, Wang A, et al. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *Q J Med* 1998;91:573-80.
  142. Schiel R, Bambauer R. Therapeutic plasma exchange and cyclosporine in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Apheresis* 1999;3:234-9.
  143. Sherer Y, Langevitz P, Levy Y, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. Treatment of chronic bilateral pleural effusions with intra-venous immunoglobulin and cyclosporin. *Lupus* 1999;8: 324-7.
  144. Fenton DA, Black MM. Low dose dapsone in the treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1986;11:102-3.
  145. Callen JP. Management of antimalarial refractory cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:203-8.
  146. Walker SE, Miller D, Hill DL, Komatireddy GR. Prolactin, a pituitary hormone that modifies immune response. *Lupus* 1998;7:371-5.
  147. Alvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F, Sosa-Munoz J, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998;7:414-9.
  148. Walker SE, Reddy GH, Miller D, Yangco D, Kalanje S, Abdou NI, et al. Treatment of active systemic lupus erythematosus SLE with the prolactin PRL lowering agent bromocriptine BC : comparison with hydroxychloroquine HC in a randomized, blinded one year study abstract . *Arthritis Rheum* 1999;42:S282. antibody-forming cells with a tetrakis-oligonucleotide conjugate LJP 394 , a therapeutic candidate for the treatment of lupus nephritis. *J Med Chem* 1995;38:2138-44.

149. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, Urowitz MB. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:243-6.
150. Carneiro JR, Sato EI. Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of methotrexate in in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:1275-9.
151. Glickich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998;32:318-22.
152. Petri M. Mycophenolate mofetil treatment of systemic lupus erythematosus abstract. *Arthritis Rheum* 1999;42:S303. *Dermatol* 1982;107:83-6.
153. 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;56:690-2.
154. Naafs B, Bakkens EJ, Flinterman J, Faber WR. Thalidomide treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1982;107:83-6.
155. Knop J, Bonsmann G, Happle R, Ludolph A, Matz DR, Mifsud EJ, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1983;108:461-6.
156. Ochonisky S, Veeroust J, Bastuji-Garin S, Gherardi R, Revuz J. Thalidomide neuropathy incidence and clinico-electrophys-iologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994;130:66-9.
157. Van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1995;38:1826-31. 767-9.
158. Van Vollenhoven RF, Morabito LM, Engleman EG, McGuire JL. Treatment of systemic lupus erythematosus with dehydroepiandrosterone: 50 patients treated up to 12 months. *J Rheumatol* 1998;25:285-9.
159. Van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, West JP, McGuire JL. A double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:181-7.
160. Davis JC, Austin H, Boumpas D, Fleisher TA, Yarboro C, Larson A, et al. A pilot study of 2-chloro-2 X-deoxyadenosine in the treatment of systemic lupus erythematosus-associated glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:335-43.
161. Houssiau FA, Delannoy A, Devogelaer JP. Paradoxical immunologic effects of 2-CdA therapy: comment on the article by Davis et al. *Arthritis Rheum* 1998;41:1704-5.
162. Kontogiannis V, Lanyon PC, Powell RJ. Cladribine in the treatment of systemic lupus erythematosus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:653.



163. Boumpas DT, Tassioulas IO, Fleisher TA, Vaughan E, Piscitelli S, Kim Y, et al. A pilot study of low-dose fludara-bine in membranous nephropathy refractory to therapy. *ClinNephrol* 1999;52:67-75.
164. Viallard JF, Mercie P, Faure I, Pellegrin JL, Leng B. Successful treatment of lupus with fludarabine. *Lupus* 1999;8: 767-9.
165. <http://www.ser.es/pacientes/lupus/html>
166. Parker CJ,Wright GE. Assessment of psychological outcomes and quality of life in rheumatic diseases. *Arthritis Care res* 1997;10:406-12
167. Vázquez H,Arenas R, Talidomina en Dermatología, revisión de sus orígenes, su actual redescubierta y nuevas aplicaciones, *Rev mex Dermatol* 1998,42,252-265.
168. Tseng S,Pak G, Washenik K,Keltz M,Shupack J. Ree-discovering thalidomide: A review of its mechanism of action,side effects, ant potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996,35:969-979
169. Corral LG,Haslett PA,Muller GW. Differential cytokine modulation and Tcell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of FNT-a. *J Immunol* 199:163(1):380-386
170. Stirling D. Thalidomide and its impact in dermatology. *Sem Cutan Med Surg* 1998;14:231-242
171. Rivitti E,talidomina en dermatologia. *Med Cutan Iber Lat Am* 1997;25:117-129.
172. Beunier L, Marck Y, Ribeyre C. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis: Remission with thalidomide treatment. *Br J Dermatol* 1995; 132: 168
173. Jorizzo J, Schmalstieg F, Solomon A, et al. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Int Med* 1986; 146: 876-881.
174. Rebeck J, Pharm D, Fish DN. Thalidomide Revisited. *AIDS Reader* 1998; 8: 7-9.
175. Barba-Rubio, Franco-González. Lupus eritematoso discoide. Informe preliminar. *Rev Mex Dermatol* 1972; 21: 131-139
176. Hasper MF. Chronic cutaneous lupus erythematosus. thalidomide treatment of 11 patients. *Arch Dermatol* 1983;119: 812-815.
177. Hallman S. Chronic cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1993; 119: 812-815.
178. Burrows N, Walport M, Hammond A, Davey N, Russell J. Lupus erythematosus profundus with partial C4 deficiency responding to thalidomide. *Br J Dermatol* 1991;125: 62-67.
179. Bessis D, Guillot B, Mondpoint S, Dandurand M, Guilhou JJ. Thalidomide for Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1992; 339: 29: 549-550.
180. Lahita RG, Bardlow HL, Jkunkel HG, Fishman J; Increased oxidation of testosterone in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 1983; 26: 1517-21.

181. Lahita RG et al; Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 241-248
182. Daynes RA, Dudley DJ, Araneo BA; Regulation of murine lymphokine production in vivo II. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells; *J Immunol* 1990; 20: 793-802.
183. Susuki T, Susuki N, Engleman EG, Mizushima T, Sakane T; Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL 2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 251-255
184. Cordera F, Soto Elena. Dehidroepiandrosterona en el manejo del LES; *Rev Mex Reumat* 200; Vol 15(2):46-50
185. Miller MH, Urowitz Mb, Gladman DD, et al. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine* 1983; 62:327-34
186. Olsen NJ; Kovacs WJ; Case report: testosterone treatment of systemic lupus erythematosus in a patient with Klinefelter's syndrome. *Am J Med Sci* 1995; 310: 158-60
187. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J; Increased 16 alpha-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus; *J Clin Endocrinol Metab*; 1981; 53: 174-8.
188. Lahita RG, Bradlow HL, Fishman J, Kunkel HG; Abnormal estrogen and androgen metabolism in the human with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*, 1982 2:1 Suppl 1, 206-11
189. Derksen RH; Dehydroepiandrosterone (DHEA) and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998 Jun;27(6):335-47
190. Thoman ML, Wegle WO. The cellular and subcellular bases of immunosenescence. *Adv Immunol* 1989; 46: 221-61
191. Weksler ME. Immune senescence and adrenal steroids: Immune dysregulation and the action of dehydroepiandrosterone (DHEA) in old animals. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: S21-S23
192. Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, et al. Altered regulation of IL-6 production with normal aging. *J Immunol* 1993; 150:5219-30.
193. Okabe T, Haji M, Takayangi R et al. Up-regulation of high-affinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human T lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80: 2993-6.
194. Lahita RG; Dehydroepiandrosterone (DHEA) and lupus erythematosus: an update; *Lupus* 1997; 6: 491-3.
195. Krupp L B. A study of fatigue in SLE *J. Rheumatol* 1990;17:1450.
196. Pons F, Peris P. The effect of SLE and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women *Br j Rheum* 1995;34:742
197. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª Ed. Edit. McGraw-Hill, Vol I y II, México 1996, pag 1-1945.

198. Rosenstein E. Diccionario de especialidades farmaceuticas,47ª ed. Edit. PLM,México,2001.
199. Early GS, Zhao W, Burns CM. Anti-CD40 ligand antibody treatment prevents the development of lupus-like nephritis in a subset of New Zealand black=New Zealand white mice. Response correlates with the absence of an anti-antibody response. *J Immunol* 1996;157:3159-64.
200. Davis JC, Ttoritis MC, Skenar TA, Wofsy D. Results of a phase I, single-dose, dose-escalating trial of a humanized anti-CD40L monoclonal antibody IDEC-131 in patients with systemic lupus erythematosus SLE abstract. *Arthritis Rheum* 1999;42:S281.
201. Davis Jr. JC, Manzi S, Yarboro C, Rairie J, Mcinnes I, et al. Recombinant human Dnase r hDNase in patients with lupus nephritis. *Lupus* 1999;8:68-76.
202. Jones DS, Barstad PA, Feild MJ, Hachmann JP, Hayag MS, Hill KV, et al. Immunospecific reduction of antioligonucleotide antibody-forming cells with a tetrakis-oligonucleotide conjugate LJP 394 , a therapeutic candidate for the treatment of lupus nephritis. *J Med Chem* 1995;38:2138-44.
203. Weisman MH, Bluestein HG, Berner CM, De Haan HA. Reduction in circulating dsDNA antibody titer after administration of LJP 394. *J Rheumatol* 1997;24 314-8.
204. Guglielmotti A, Aquilini L, D'Onofrio E, Rosignoli MT, Milanese C, Pinza M. Bindarit prolongs survival and reduce renal damage in NZB r W lupus mice. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16 149-54.
205. Remuzzi G, Viganò G, Gotti E, Taddei I, Corpetti G, Dionisio P. Bindarit, a new potential therapeutic agent for lupus nephritis: a pilot study abstract *Lupus* 1995;4 Suppl. 2 :99.
206. Fernandez Ivette, talidomina una nueva oportunidad, *Rev Med Hosp Gral Vol* 63:3 pp 185-191