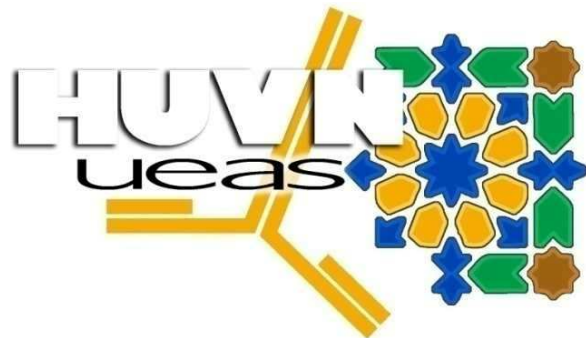




# EL ABC DE LOS INMUNOSUPRESORES EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Dra. NURIA NAVARRETE NAVARRETE  
U. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Servicio de Medicina Interna  
H. U. Virgen de las Nieves. Granada

Las EAS son enfermedades de causa desconocida, pronóstico impredecible y curso en brotes.

Objetivo terapéutico:

MANTENER LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD LO  
MÁS BAJA POSIBLE.



TRATAMIENTOS  
BIOLÓGICOS

INMUNOSUPRESORES  
CONVENCIONALES

GLUCOCORTICOIDES

MEDIDAS GENERALES, AINEs,  
HIDROXICLOROQUINA

# GLUCOCORTICOIDES (GC)

- Desde mediados del siglo XX, los GC constituyen la piedra angular del tratamiento de las EAS.
- Potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor.
- Los GC más empleados: prednisona (oral) y metilprednisolona (intravenoso).

EFEECTO ADVERSO (EA)	TIEMPO-DEPEND.	DOSIS-DEPEND.	DOSIS MÍN. PARA EA (mg)
Osteoporosis	Sí (precoz)	Sí	5
Hiperglucemia	Sí (precoz)	Sí	2.5
Síndrome Cushing	Sí (al menos 1 mes)	Sí	5
Enferm. cardiovasc	Sí	Sí	7.5
Infecciones	Sí	Sí	5-7-5
Alt. dermatológicas	Sí	Sí	?
Glaucoma	Sí	Sí	7.5
Cataratas	Sí (tardío)	Sí	6
Alterac. psicológicas	Sí (precoz)	Sí	?

Adaptado de Ruiz-Irastorza, G. Rheumatology 2012;51:1145-53

# INMUNOSUPRESORES

- INDICACIONES:

**1) Reducir dosis de corticoides**

**2) Reducir la frecuencia de crisis**

**3) Inducir o mantener la remisión**

# IS CONVENCIONALES

-AZATIOPRINA

-METOTREXATO

-LEFLUNOMIDA

-CICLOSPORINA, TACROLIMUS

-CICLOFOSFAMIDA

-MICOFENOLATO MOFETILO,  
ÁCIDO MICOFENÓLICO

IS	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS	CONTROLES
AZATIOPRINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>-A.R</li> <li>-LES: nefritis (mantenimiento) (fuera indicación)</li> <li>-PTI refractaria (fuera indicación)</li>   <li>-DM/ PM (fuera indicación)</li> <li>-Vasculitis asoc ANCA</li> <li>-Behcet, artitis psoriasica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Intolerancia GI</li> <li>-Medulotoxicidad</li> <li>-Hipersensibilidad</li> <li>-Hepatotoxicidad</li> <li>-Infecciones</li> <li>-Neoplasias (linfoma y piel) (carcinoma cél escamosas piel, LNH, Kaposi, vulva, cérvix, periné)</li> <li>- Depresión temporal de espermatogénesis. No hay indicaciones especiales para hombres</li> </ul>	<p>Actividad TPMT (si baja o ausente, aumenta riesgo de mielotoxicidad y anemia macrocítica)</p> <p>-no darlo con alopurinol: disminuye la eliminación de 6-mercaptopurina inhibiendo la xantinaoxidasa.</p>
METOTREXATO	<ul style="list-style-type: none"> <li>-A.R./ AIJ</li> <li>-DM/ PM (fuera indicación)</li> <li>-Arteritis Takayasu refractaria o recurrente (fuera indicación)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Digestivos (mucositis)</li> <li>-Hematológicos (anemia macrocítica,)</li> <li>-Neumonitis intersticial</li>   <li>-Hepatotoxicidad (más en: ancianos, insuficiencia renal, alcohol, diabetes, dosis elevadas)</li> </ul>	<p>Tomar ácido fólico</p>



IS	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS	CONTROLES
MICOFENOLATO	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hepatitis autoinmune refractaria (fuera de indicación)</li> <li>-Nefritis lúpica (fuera de indicación)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinales (dolor abdominal, 63%), náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento</li> <li>-Alt. hematológicas</li> <li>-Elevación enzimas hepáticos</li> <li>-Infecciones (P. Jirovecci, virus)</li> <li>-Linfoma</li> </ul>	<p>Hemograma tras 15 días de iniciar tto. y posteriormente c/6-8 sem. Si alteraciones relevantes: reducir dosis o suspender tto.</p>
CICLOFOSFAMIDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Granulomatosis con poliangeitis (fuera de indicación)</li> <li>-Nefritis LES (fuera de indicación)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Toxicidad gonadal.</li> <li>-Cistitis hemorrágica; Ca vejiga.. Otras neoplasias: linfoma, leucemia, piel,</li> <li>-Toxicidad medular</li> <li>-Alopecia reversible</li> <li>-GI: náuseas, vómitos, mucositis</li> <li>-Otros: infecciones virales, hepatotoxicidad, neumonitis intersticial,</li> <li>-Retrasa cicatrización</li> <li>-Teratógeno</li> </ul>	<p>Tto. con hidratación abundante y mesna  Controles hemograma.  Si hematuria: citologías orina, cistoscopia  No darlo si infección activa, sobre todo VVZ</p>

IS	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS	CONTROLES
CICLOSPORINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>-A.R</li> <li>-nefritis lúpica (fuera de indicación)</li> <li>-uveitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-HTA (no utilizar ahorradores de K por riesgo de hiperK). Más riesgo con más dosis y duración tratamiento</li> <li>-Nefrotoxicidad (mantener buena diuresis e hidratación)</li> <li>-Neurotoxicidad (más si asoc. con corticoides): convulsiones</li> <li>-Hipertricosis, hipertrofia gingival, hepatotoxicidad, manifestac GI</li> <li>-Neoplasias (linfomas y Ca piel)</li> </ul>	<p>Monitorizar niveles plasmáticos (extraer antes de dosis matinal) y función renal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Evitar hipertrofia gingival: no asociar con nifedipino.</li> <li>-Evitar tto. concomitante con otros nefrotóxicos</li> </ul>
TACROLIMUS	Similar ciclosporina	<p>Similares a Ciclosporina pero menos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-HTA, hipertrofia gingival e hipertricosis.</li> <li>-Toxicidad cardíaca, sobre todo niños.</li> <li>-Alteraciones SNC (agitación, depresión, fotofobia, migraña, sordera)</li> <li>-Otros: cataratas, asma, disnea, derrame pleural, intolerancia digestiva</li> </ul>	Control con ECG y ecocardiograma

# Caso 1.

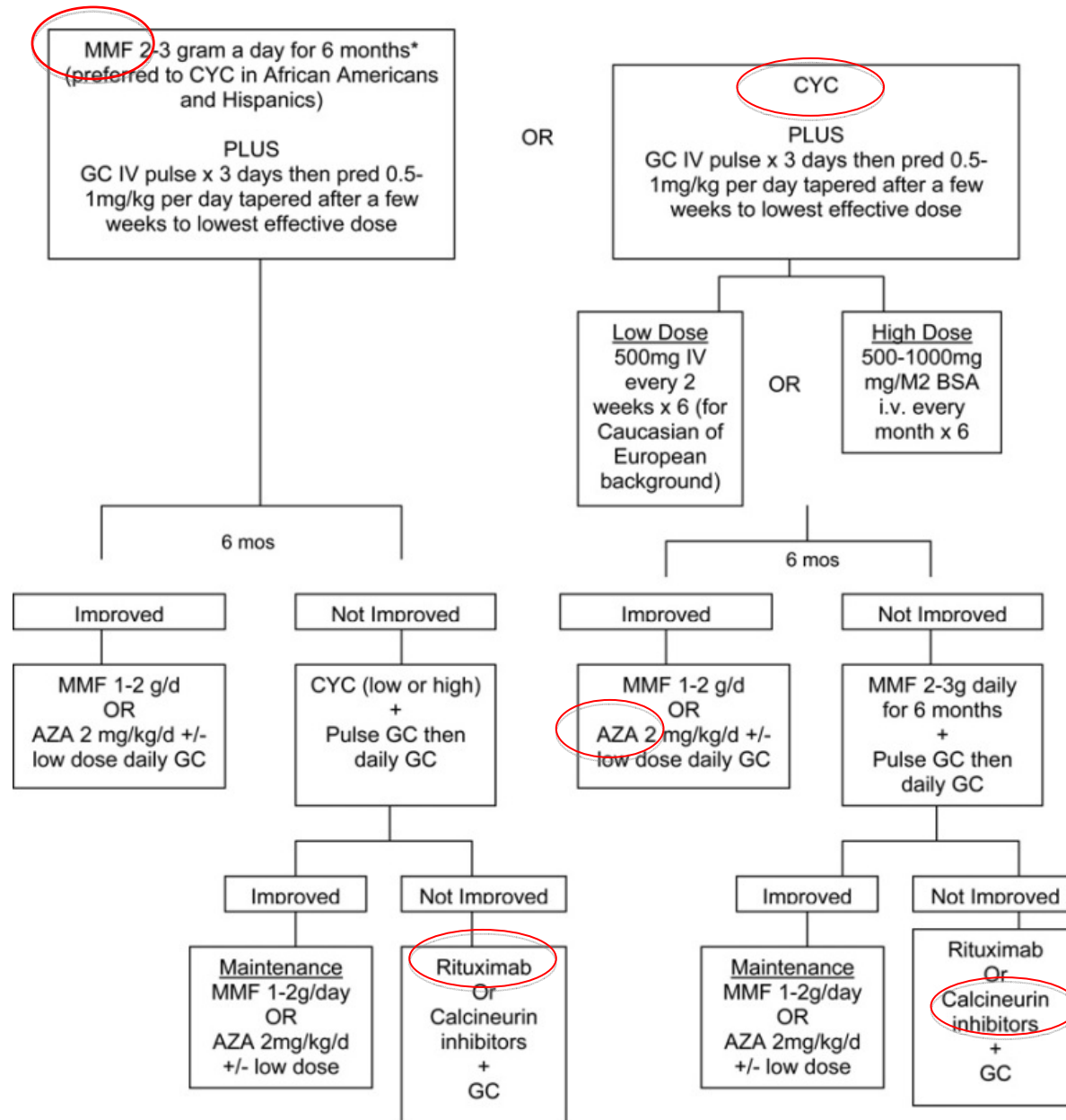
- Mujer 30 años
- HTA desde los 22 años

Enero 2011:

Sd. Nefrótico (proteinuria hasta 12 g/ 24 h) +  
ANAs (+) 1/320, C3 70 mg/ dL, C4 5 mg/ dL.

Bx renal: NEFRITIS LÚPICA TIPO IV  
(proliferativa difusa).

Induction Therapy: Class III / IV



**Marzo 2011:**

Proteinuria: 0.3 g/ 24 h

**Julio 2011:**

Proteinuria:  
0.3 g/ 24 h

**Diciembre 2011:**

Proteinuria: 0.5 g/  
24 h

**Enero 2011:**

**Tto. Inducción:** CFM iv  
mensual (x 6 dosis) +  
metilprednisolona iv (x 3 días)  
seguido PDN oral

**Julio 2011:**

**Tto. Mantenimiento:** MMF  
500-1000 mg/ 12 h + PDN  
oral

# CICLOFOSFAMIDA



Agente alquilante que impide la duplicación del ADN.

Tratamiento en EAS:

- SITUACIONES GRAVES CON COMPROMISO VITAL
- Nefritis lúpica (inducción)
- Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)
- Otras: neumopatía intersticial asoc. EAS, PTI, anemia hemolítica autoinmune, M. Gravis

# CICLOFOSFAMIDA



## VIGILAR:

- Toxicidad gonadal (análogos GnRH).
- Cistitis hemorrágica (hidratación abundante, mesna, vigilar hematuria).  
Premaligna.

# MICOFENOLATO MOFETILO



## MICOFENOLATO MOFETILO ES EFICAZ EN INDUCCIÓN DE TRATAMIENTO EN NEFRITIS LES

- Moore RA et al. Arthritis Res Ther 2006;8:R182.
- Zhu B et al. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1933-42.
- Walsh M et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:968-75
  - Mak A et al. Rheumatology 2009;48:944-52.
  - Kamanamool N et al. Medicine 2010;89:227-35.
  - Lee YH et al. Lupus 2010;19:703-10.



J Rheumatol. 2013 May;40(5):640-6. doi: 10.3899/jrheum.121043. Epub 2013 Mar 1.

## **Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease.**

Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, Hule T, Krishnamoorthy M, Meehan RT, Olson AL, Solomon JJ, Swigris JJ.

**OBJECTIVE:** Small series suggest mycophenolate mofetil (MMF) is well tolerated and may be an effective therapy for connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD). We examined the tolerability and longitudinal changes in pulmonary physiology in a large and diverse cohort of patients with CTD-ILD treated with MMF.

**RESULTS:** We identified 125 subjects treated with MMF for a median 897 days. MMF was discontinued in 13 subjects. MMF was associated with significant improvements in estimated percentage of predicted forced vital capacity (FVC%) from MMF initiation to 52, 104, and 156 weeks ( $4.9\% \pm 1.9\%$ ,  $p = 0.01$ ;  $6.1\% \pm 1.8\%$ ,  $p = 0.0008$ ; and  $7.3\% \pm 2.6\%$ ,  $p = 0.004$ , respectively); and in estimated percentage predicted diffusing capacity (DLCO%) from MMF initiation to 52 and 104 weeks ( $6.3\% \pm 2.8\%$ ,  $p = 0.02$ ;  $7.1\% \pm 2.8\%$ ,  $p = 0.01$ ). In the subgroup without usual interstitial pneumonia (UIP)-pattern injury, MMF significantly improved FVC% and DLCO%, and in the subgroup with UIP-pattern injury, MMF was associated with stability in FVC% and DLCO%.

**CONCLUSION:** In a large diverse cohort of CTD-ILD, MMF was well tolerated and had a low rate of discontinuation. Treatment with MMF was associated with either stable or improved pulmonary physiology over a median 2.5 years of followup. MMF appears to be a promising therapy for the spectrum of CTD-ILD.

# MICOFENOLATO MOFETILO

- Ventajas frente a CFM:
  - Puede darse vía oral
  - No afecta a la fertilidad
- VIGILAR: Neutropenia
- Tomarlo con estómago vacío

# AZATIOPRINA

- Actúa sobre el metabolismo de las purinas (interfiere la formación de ADN)

- Tratamiento en EAS:

  - A. Reumatoide

  - LES: Nefritis lúpica (mantenimiento), citopenias, manifestaciones articulares, hepatitis

  - DM/ PM

  - Enf. Behçet

  - Hepatitis autoinmune, PTI, vasculitis ANCA

# AZATIOPRINA

- Evitar uso con alopurinol
  - SE PUEDE EMPLEAR EN EL EMBARAZO
  - Vigilar:
    - Citopenias. Más riesgo si déficit de TMT
    - Hepatotoxicidad
- Hacer controles con hemograma y bioquímica.

## Caso 2.

- Mujer 45 años. LES.
- Artritis refractarias a tto. con hidroxicloroquina, AINEs y PDN 10 mg/ d.



**METOTREXATO**



# METOTREXATO

- M. Acción: inhibe formación de DNA
- Tratamiento en:
  - Artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos
  - LES moderado/ grave (afectación osteoarticular)
  - DM/ PM
  - Arteritis Takayasu y A. Temporal

# METOTREXATO

- CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA O CRÓNICA Y EN ALCOHÓLICOS.
- Vigilar:
  - Mielosupresión. Tto. con ácido fólico
  - Hepatotoxicidad
  - Neumopatía intersticial



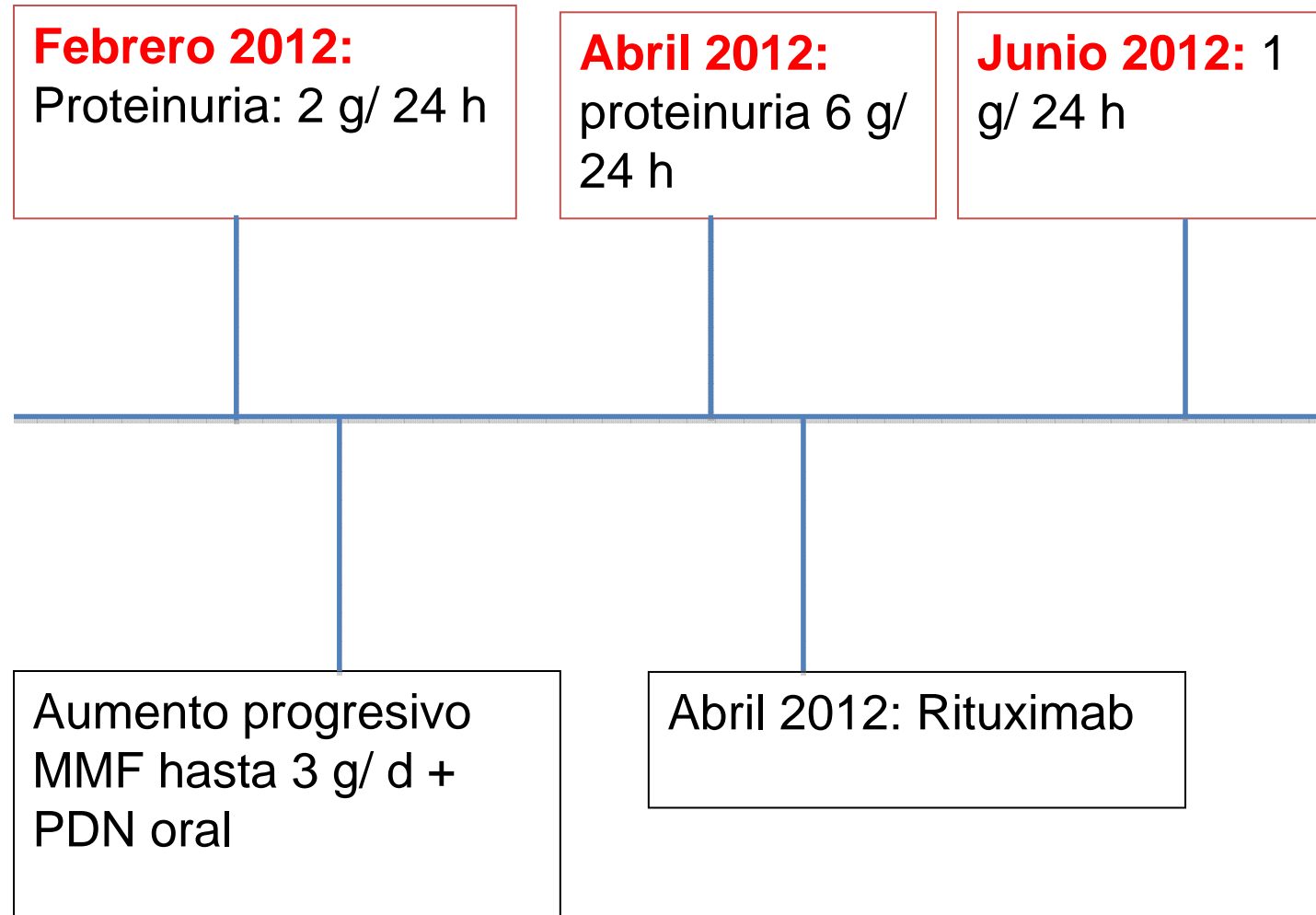




# TERAPIAS BIOLÓGICAS

Mecanismos		Agentes
Interferir la función de las citoquinas	TNF	INFLIXIMAB ETANERCEPT ADALIMUMAB GOLIMUMAB CERTOLIZUMAB
	IL-1	ANAKINRA CANAKINUMAB
	IL-6	TOCILIZUMAB
Inhibir activación de células T	Bloqueo coestimulación	ABATACEPT
Inhibir células B	Anti-CD20	RITUXIMAB

# Caso 1. Nefritis lúpica



# RITUXIMAB



- Depleción células B (anti-CD20)
- Tratamiento de:
  - Granulomatosis con poliangeitis (Wegener)
  - Artritis reumatoide refractaria a antiTNF (en combinación con MTX)
  - Poliangeítis microscópica (PAM)
  - Nefritis lúpica refractaria

Autoimmun Rev. 2012 Mar;11(5):357-64. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.009. Epub 2011 Oct 18.

## **Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts.**

Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berrioboa A, García-Hernández F, Callejas-Rubio JL, Rascón J, D'Cruz D, Jayne D, Ruiz-Irastorza G, Emery P, Isenberg D, Ramos-Casals M, Khamashta MA; UK-BIOGEAS Registry.

**RESULTS:** 164 patients were included (145 women and 19 men, with a mean age of 32.3 years). Rituximab was administered in combination with corticosteroids (162 patients, 99%) and immunosuppressive agents in 124 (76%) patients (cyclophosphamide in 58 and mycophenolate in 55). At 6- and 12-months, respectively, response rates were 27% and 30% for CR, 40% and 37% for PR and 33% for no response. Significant improvement in 24-h proteinuria (4.41 g. baseline vs 1.31 g. post-therapy,  $p=0.006$ ), serum albumin (28.55 g. baseline to 36.46 g. post-therapy,  $p<0.001$ ) and protein/creatinine ratio (from 421.94 g/mmol baseline to 234.98 post-therapy,  $p<0.001$ ) at 12 months was observed. A better response (CR+PR) was found in patients with type III LN in comparison with those with type IV and type V ( $p=0.007$  and  $0.03$ , respectively). Nephrotic syndrome and renal failure at the time of rituximab administration predicted a worse response (no achievement of CR at 12 months) ( $p<0.001$  and  $p=0.024$ , respectively).

**CONCLUSION:** Rituximab is currently being used to treat refractory systemic autoimmune diseases. Rituximab may be an effective option for patients with lupus nephritis, especially those refractory to standard treatment or who experience a new flare after intensive immunosuppressive treatment.

Clin Exp Rheumatol. 2013 Sep 18. [Epub ahead of print]

## **Rituximab as an effective alternative therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathies.**

Muñoz-Beamud F, Isenberg DA.

**CONCLUSIONS:** The heterogeneous clinical and serological characteristics of patients diagnosed with IIM probably explain why some, but not all patients respond to rituximab. Myositis overlap and anti-synthetase syndromes seem to respond better than other patient subsets.

Arthritis Rheum. 2013 Feb;65(2):314-24. doi: 10.1002/art.37754.

## **Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial.**

Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, Barohn RJ, Feldman BM, Harris-Love MO, Koontz DC, Fertig N, Kelley SS, Pryber SL, Miller FW, Rockette HE; RIM Study Group.

**CONCLUSION:** Although there were no significant differences in the 2 treatment arms for the primary and secondary end points, 83% of adult and juvenile myositis patients with refractory disease met the DOI. The role of B cell-depleting therapies in myositis warrants further study, with consideration for a different trial design.

# RITUXIMAB

- No usar si infección grave.
- Serología VHB previa a tratamiento.
- Vigilar: niveles de Ig (relación hipogammaglobulinemia-infección).



Autoimmunity. 2013 Dec;46(8):487-96. doi: 10.3109/08916934.2013.838563. Epub 2013 Oct 24.

## **Preliminary analysis of mortality associated with rituximab use in autoimmune diseases.**

Shetty S, Ahmed AR.

specific precautions and recommendations to prevent mortality. Hence, autoimmune mucocutaneous blistering diseases (AMBD) were used as model to study fatal outcomes in patients treated with rituximab between 2000 and 2013, using uniform 13 criteria. Fatal outcomes were found in 14 patients with autoimmune blistering diseases out of 134 patients (10.4%). Patients died due to infections (75%), gastrointestinal (17%) and cardiac events (8%). Causes of death were reported in 101 patients with other autoimmune diseases out of 4320 with a mortality rate of 2.4%. Among them, 44 patients (43.6%) died from infections. A statistical analysis of the data demonstrated that a statistically significant higher mortality rate was

immunosuppressive agents as concomitant therapy with rituximab enhanced immunosuppression. In many patients, B-cells were depleted for prolonged periods, even after clinical recovery was observed. Although its main action is depletion of B-cells, rituximab has a significant impact on the immune and inflammatory systems, directly and indirectly and thus enhances susceptibility to infection. These preliminary data suggests that physicians using rituximab to treat autoimmune diseases should monitor their patients closely, especially their B-cell levels until they return to normal, be vigilant for possible sources of infection, and be aware of potential fatal outcomes.

## Caso 3.

Varón 41 años. ENFERMEDAD BEHÇET.

UVEITIS posterior refractaria a tratamientos previos (prednisona, ciclosporina, AZA, MTX).



INFLIXIMAB



# INFLIXIMAB

- M. acción: inhibe TNF-alfa
- Usos en:
  - Artritis psoriásica (+/- MTX), psoriasis cutánea
  - A. Reumatoide refractaria (+ MTX)
  - Otros: Crohn/ C.U, E. anquilosante, uveitis



[Arthritis Rheum](#). 2005 Aug;52(8):2478-84.

## **Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial.**

[Tuğal-Tutkun I](#), [Mudun A](#), [Urgancıoğlu M](#), [Kamali S](#), [Kasapoğlu E](#), [Inanc M](#), [Gül A](#).

**RESULTS:** Thirteen patients were enrolled in the study. Thirty-two uveitis attacks involving the posterior segment occurred during the previous-treatment period. During the infusion period, 4 patients (30.8%) remained attack-free, and 9 patients had a total of 13 uveitis attacks. Ten of these attacks (76.9%) occurred at either week 14 or week 22. One of 13 patients fulfilled the definition of sustained remission, and the remaining 12 patients had a total of 36 uveitis attacks during the observation period. The mean number of uveitis attacks and daily corticosteroid doses were significantly lower during the infusion period than during the previous-treatment period or the observation period. Although potential visual acuity was regained following infliximab infusion, this beneficial effect was not preserved until week 54. None of the patients experienced a serious adverse event.

**CONCLUSION:** The results of this trial suggest that infliximab is effective in suppressing the occurrence of uveitis attacks, has a corticosteroid-sparing effect, and has favorable implications for the visual prognosis of patients with resistant Behçet's uveitis.

[Am J Ophthalmol](#). 2008 Dec;146(6):845-50.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2008.09.010. Epub 2008 Oct 17.

## **Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease.**

[Tabbara KF](#), [Al-Hemidan Al](#).

**RESULTS:** The mean follow-up period was 36 months in Group 1 and 30 months in Group 2. The mean number of relapses was significantly reduced and the duration of remission was longer in the infliximab therapy group compared to conventional therapy group ( $P < .0001$ ). The visual acuity at 24 months follow-up was significantly better in patients treated with infliximab (Group 2) when compared to conventional therapy (Group 1) ( $P = .0059$ ).

**CONCLUSIONS:** Patients with Behçet disease had significant decrease in inflammation, improvement of visual acuity, and reduced ocular complications following infliximab when compared to conventional therapy. The number of relapses was less in the infliximab treatment group than the conventional therapy group.

# INFLIXIMAB

- Riesgos especiales:
  - Lupus-like (ANAs)
  - Reactivación de TBC latente
  - Reactivación de VHB



## Caso 4.

Mujer 26 años. ARTERITIS DE TAKAYASU.

DX hace 2 años. Ttos. previos: GC, AZA, MTX, MMF, infliximab, adalimumab, etanercept.

Continúa con carotidinia, VSG > 100 mm, PET: marcada actividad inflamatoria en grandes vasos (aorta, carótidas).



TOCILIZUMAB

# TOCILIZUMAB

- M. Acción: inhibidor de recept. de IL-6
- Tratamiento indicado en:
  - A. Reumatoide refractaria
  - Enf. Castleman



Autoimmun Rev. 2013 Oct;12(12):1143-9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.019. Epub 2013 Jun 29.

## **Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review.**

Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende MA, Soussan M, Fain O; Club Rhumatismes et Inflammation, and SNFMI.

**RESULTS:** Forty-four patients (median age 26years [3-65];) were included in the present study: 5 patients from the 3 French university hospitals and 39 cases from the literature review. Median follow-up after initiation of tocilizumab was 15months [8-33]. Clinical and biological activities significantly decreased within 3months, similarly to steroid amount (from 15mg/day [5-75] at baseline to 10mg/day [2-30] at 6months;  $p<0.05$ ) and steroid-dependence rate. Even radiological activity did not significantly decrease at 6months, significant decrease of arterial FDG uptake was noted at 6months. Median duration of tocilizumab treatment was 9months [3-180]. At the last visit, tocilizumab was continued in 17/32 patients (53%), and was discontinued in the 15 remaining cases because of the remission ( $n=5$ ), relapse ( $n=3$ ), persistent radiological activity ( $n=3$ ), cutaneous rash ( $n=2$ ), severe infection ( $n=1$ ) and lacking of care welfare system ( $n=1$ ). No death related to tocilizumab treatment was noted.

**CONCLUSION:** This study show the efficacy of tocilizumab in terms of clinical, biological and radiological response, as well as steroid-sparing agent. Only well-designed studies could definitely address the efficacy of tocilizumab in TA.

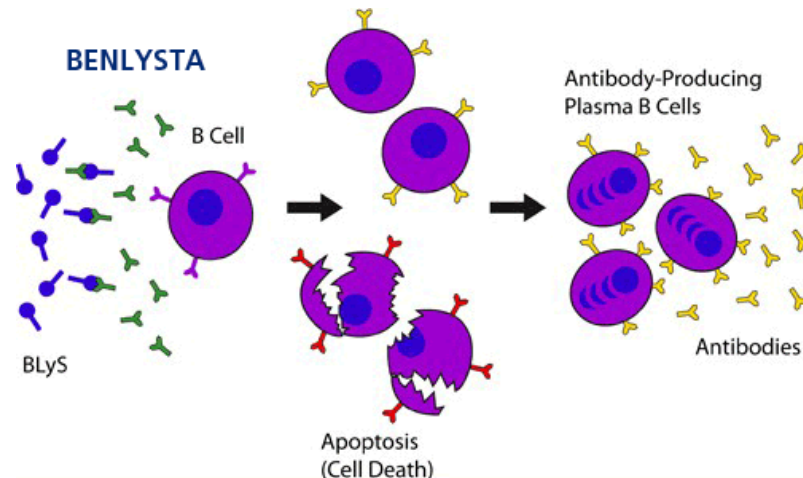
# TOCILIZUMAB

Vigilar:

- Citopenias (no poner si  $<2.000$  leucocitos/  $<100.000$  plaquetas)
- Signos y síntomas sugestivos de enf. desmielinizante del SNC

# BELIMUMAB

- Primer fármaco aprobado para LES en 50 años
- Indicado en LES con actividad moderada, serológicamente activos y con fracaso de tratamiento convencional
- No indicado en nefritis lúpica, afectación grave de SNC
- No indicado uso concomitantes de otras terapias biológicas ni con CFM.







**INMUNOSUPRESORES.  
TOXICIDAD**

Los efectos adversos dependen de:

- 1) dosis y duración del tratamiento
- 2) gravedad de la enfermedad en un órgano concreto
- 3) velocidad de progresión de la enfermedad

**PREVENIR LA TOXICIDAD:** controles periódicos que varían en función del fármaco.

# TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

	Efecto	Recomendaciones
Azatioprina	Leucopenia (27%), trombopenia (5%), anemia hemolítica	Hemograma (HM) cada 2 semanas al inicio del tto., luego mensualmente y al aumentar dosis
Metotrexato	Anemia macrocítica, leucopenia, trombopenia.	Tto. con ácido fólico
Micofenolato mofetilo	Leucopenia, anemia, aplasia pura células rojas (si asoc. a otros IS), trombocitopenia	HM tras 15 días de iniciar tto. y posteriormente c/6-8 sem. Si alteraciones relevantes: reducir dosis o suspender tto.

# TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

	Efecto	Recomendaciones
Ciclofosfamida	Leucopenia	HM tras cada pulso (15 días): < 3.000 leucos: 500 mg/ m <sup>2</sup> ;
Infliximab (y antiTNF)	Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia.	HM periódicos
Rituximab	Citopenias	HM semanal / mensual

# TOXICIDAD HEPÁTICA

	Efecto	Control
Metotrexato	Altas dosis: ↑aminotransferasas; Dosis bajas mantenidas: fibrosis, cirrosis	Enzimas hepáticas
Azatioprina	↑aminotransferasas y colestasis, otras (enf. venooclusiva, HNR)	Enzimas hepáticas
Infliximab (y antiTNF)	↑ aminotransferasas, hepatitis autoinmune, reactivación hepatitis B, linfoma hepatoesplénico, fallo hepático	Enzimas hepáticas (suspender si >5 normal) o ictericia

# TOXICIDAD HEPÁTICA

	Efecto	Control
Tocilizumab	↑aminotransferasas	Enzimas hepáticas (suspender si >5 normal)
Rituximab	Reactivación hepatitis B	Serología VHB previa al tto. y hasta 2 años tras finalización.
Etanercept	Hepatitis granulomatosa, autoinmune, fallo hepático	Enzimas hepáticas

# INFECCIONES

- Vacunas con virus vivos: contraindicadas.
- Los IS disminuyen la eficacia de vacunados con V atenuados.
- Si han sido vacunados justo antes de comenzar el tratamiento, debe repetirse la vacunación al menos 3 meses después de finalizar el tto.

# INFECCIONES

	Efecto	Control
Azatioprina	Virus, s.t. si leucopenia; reactivación de hepatitis virales.	Vigilar síntomas y signos
Micofenolato mofetilo	Oportunistas (incl. P. Jirovecci y virus)	Vigilar síntomas y signos
Rituximab	Reactivación hepatitis B Raro: LMP (virus JC)	Serología VHB previa y durante seguimiento.
Infliximab (y antiTNF)	Reactivación hepatitis B Reactivación TBC	-Serología VHB previa y durante seguimiento. -Mantoux previo: si (+): Tto. infección latente; si (-): repetir periódicamente.
Tocilizumab	Reactivación TBC	Mantoux previo



# TOXICIDAD PULMONAR

Fármaco	Efecto	Control
Metotrexato	Neumonitis intersticial (raro, puede evolucionar a fibrosis, suele remitir al retirar)	Vigilar síntomas, RX tórax y pruebas f(x) respiratoria
Ciclofosfamida	Neumonitis intersticial (raro) Sd. Distrés respiratorio agudo	
Micofenolato mofetilo	Neumonitis intersticial	

# NEOPLASIAS

Fármaco	Efecto	Control
Metotrexato	Linfoma (incluso baja dosis)	
Micofenolato mofetilo	Linfoma, Ca. piel	Vigilar síntomas. Protección solar.
Ciclofosfamida	Ca. vejiga, hematológicos (linfoma)	Vigilar hematuria (citologías, cistoscopia). Vigilar síntomas y signos de linfoma.
Infliximab (y antiTNF)	Linfoma, Ca. piel	Vigilar síntomas y signos

# INMUNOSUPRESORES EN ENF. AUTOINMUNES

- A) Indicar tratamiento inmunosupresor en el **MOMENTO ADECUADO.**
  
- B) Elegir un **BUEN INMUNOSUPRESOR** (según la enfermedad y el paciente)
  
- C) **CONTROLES** del efecto y de la toxicidad.



# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cervera R. (2010). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas*. Barcelona: Ed. Caduceo Multimedia.
- Cervera R. (2011). *Avances en lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: Ed. Marge
- Hahn BH et al. *Arthritis Care Res* 2012;64:797-808.
- Kamanamool N et al. *Medicine* 2010;89:227-35.
- Ruiz-Irastorza et al. *Nefrologia* 2012;32:1-35.
- Ruiz-Irastorza, G. *Rheumatology* 2012;51:1145-53.
- Somers EC et al. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2761-7.
- UpToDate 2013.
- Vargas-Hitos JA et al. *Indian J Dermatol*. 2013; 58:406.

**MUCHAS GRACIAS**

