

Inmunosupresores en pacientes con manifestaciones neurológicas de patologías reumatológicas: revisión panorámica

Jairo Cajamarca-Barón^{1, 2}, Diana Guavita-Navarro^{1, 3, 4}, Esteban Bedoya-Loaiza⁴, Adriana Rojas-Villarraga², Álvaro Vallejos Narváez⁵, Angela Viviana Navas Granados⁴, Juan Pablo Castañeda-Gonzalez², Gabriel E. Acelas-Gonzalez²

Resumen

Introducción: un diagnóstico rápido del compromiso neurológico en las enfermedades reumáticas es esencial para iniciar un tratamiento oportuno y prevenir la progresión de la enfermedad.

Objetivo: describir las características principales de los inmunosupresores utilizados en las patologías reumáticas con afectación del sistema nervioso.

Materiales y métodos: se realizó una revisión panorámica mediante una búsqueda ampliada de la literatura en bases de datos como Pubmed, Cochrane y BVS, así como en literatura gris.

Resultados: se identificaron los inmunosupresores más usados en patologías reumáticas con afectación neurológica. La ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato y rituximab tienen indicaciones específicas. Es crucial monitorear su toxicidad, priorizando la función renal en inmunoglobulina y la hematológica en otros fármacos.

Discusión: la ciclofosfamida es un agente alquilante indicado en afecciones neurológicas causadas por patologías como lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, entre otras, y forma parte de esquemas como el NIH y el CYCLOPS. La azatioprina, un análogo de las purinas, se utiliza en enfermedades como lupus neuropsiquiátrico y neuro-Behçet, entre otras, compartiendo indicaciones similares al micofenolato. El rituximab actúa contra el antígeno CD20 de las células B y se usa en diferentes dosis para múltiples compromisos neuroreumatológicos. Es fundamental realizar un monitoreo de estos medicamentos, especialmente de su toxicidad hematológica, con excepción de la inmunoglobulina, en cuyo caso se debe vigilar la función renal y el riesgo de episodios trombóticos.

Conclusiones: el conocimiento de las terapias utilizadas en las complicaciones neurológicas de patologías reumáticas, así como la monitorización y prevención de eventos adversos, es fundamental para optimizar el manejo del paciente.

Palabras clave: enfermedades autoinmunes, manifestaciones neurológicas, sistema nervioso central, terapia de inmunosupresión, farmacocinética, toxicidad.

Immunosuppressants in patients with neurological manifestations of rheumatological pathologies: An overview review

Abstract

Introduction: A prompt diagnosis of neurological involvement in rheumatic diseases is essential to initiate timely treatment and prevent disease progression.

Purpose: To describe the main characteristics of immunosuppressants used in rheumatic diseases with nervous system involvement.

Materials and Methods: A scoping review was conducted through an extensive literature search in data-bases such as PUBMED, Cochrane, and BVS, as well as in gray literature.

Results: The most commonly used immunosuppressants in rheumatic diseases with neurological involvement were identified. Cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate, and rituximab have specific indications. Monitoring their toxicity is crucial, prioritizing renal function for immunoglobulin and hematologic toxicity for other drugs.

Discussion: Cyclophosphamide is an alkylating agent indicated in neurological conditions caused by pathologies such as systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome, sarcoidosis, Behçet, among others, and is part of schemes such as NIH and CYCLOPS. Azathioprine, a purine analogue, is used in diseases such as neuropsychiatric lupus and neuro-Behçet, among others, sharing similar indications to mycophenolate. Rituximab acts against the B-cell CD20 antigen and is used in different doses for multiple neuro-rheumatological conditions. Monitoring of these drugs, especially for haematological toxicity, is essential, with the exception of immunoglobulin, in which case renal function and the risk of thrombotic events should be monitored.

Conclusions: Knowledge of therapies used to treat neurological complications in rheumatic diseases, along with monitoring and preventing adverse events, is crucial to optimizing patient management.

Keywords: Autoimmune Diseases, Central Nervous System, Immunosuppression Therapy, Neurologic Manifestations, Pharmacokinetics, Toxicity.

- 1 Hospital San José, Bogotá, Colombia
- 2 Instituto de investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia
- 3 Gastro Reuma IPS, Yopal, Colombia
- 4 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia
- 5 Maestría en Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Correspondencia/Correspondence:

Jairo Hernan Cajamarca Baron, calle 10 #18-75, Instituto de Investigaciones, Hospital San José, Bogotá, Colombia.
Correo-e: jhcajamarca@fucsalud.edu.co

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 18 de marzo, 2024
Revisado/Revised: 4 de noviembre, 2024
Aceptado/Accepted: 9 de enero, 2025
Publicado/Published online: 14 de marzo, 2025

Citation/Citación: Cajamarca-Barón J, Guavita-Navarro D, Bedoya-Loaiza E, Rojas-Villarraga A, Vallejos Narváez Á, Navas Granados AV, et al. Inmunosupresores en pacientes con manifestaciones neurológicas de patologías reumatológicas: revisión panorámica. Acta Neurol Colomb. 2025;41(1):e1847.
<https://doi.org/10.22379/anc.v41i1.1847>



Introducción

Las enfermedades autoinmunes/reumatológicas a menudo comprometen múltiples órganos, entre ellos, las meninges, el encéfalo, la médula espinal, los nervios craneales y los periféricos. El compromiso neurológico es de alta relevancia en las distintas patologías reumatológicas, debido a su impacto en términos de morbilidad. Un ejemplo destacado es el lupus eritematoso sistémico (LES), cuya afectación al sistema nervioso se conoce como lupus neuropsiquiátrico. Esta condición puede comprometer tanto el sistema nervioso central como al periférico de diversas maneras, siendo las manifestaciones más conocidas el estatus epiléptico, las convulsiones, la mielitis transversa y la disfunción cognitiva. Los síntomas del lupus neuropsiquiátrico pueden aparecer en cualquier etapa del curso del LES. La frecuencia de estas manifestaciones ha aumentado debido a su detección temprana y al desarrollo de nuevas herramientas de identificación, como biomarcadores específicos. En este contexto, el estatus epiléptico y la mielitis transversa presentan una prevalencia del 1–2%, mientras que la disfunción cognitiva afecta casi al 38% de los pacientes (1–4). En otras patologías reumáticas como Behçet y sarcoidosis, la prevalencia del compromiso neurológico es un poco más baja, estando en el 10% (5–6).

Las manifestaciones neurológicas pueden ser el síntoma inicial que lleve al diagnóstico de una enfermedad autoinmune sistémica, o pueden presentarse en una enfermedad sistémica activa o inactiva. Las manifestaciones en el sistema nervioso central están relacionadas con la inflamación de las meninges o el parénquima cerebral y pueden indicar la actividad de enfermedades reumáticas autoinmunes, como el LES, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide y la vasculitis, entre otras. Estas condiciones pueden presentar síntomas como accidente cerebrovascular, meningoencefalitis, meningitis, mielopatías, psicosis, corea, trastornos convulsivos y diversas formas de cefalea, entre otros (7).

Su presentación puede asociarse con otros síndromes neurológicos distintos, lo que complica aún más su diagnóstico y clasificación. En muchos casos, se requiere de un reconocimiento rápido y el inicio del tratamiento para prevenir la disfunción neurológica permanente o la progresión de la enfermedad. Por ello, es importante conocer las terapias disponibles para el manejo de dichas manifestaciones y, de este modo, evitar las complicaciones mencionadas.

Al tener en cuenta los puntos anteriores, se decidió realizar esta revisión panorámica, cuyo objetivo fue describir las principales características (farmacocinética, farmacodinamia, dosis, eventos adversos, monitoreo) de los principales medicamentos utilizados en las patologías neurorreumáticas.

Metodología

Para la revisión panorámica, se realizó una búsqueda ampliada de la literatura en las diferentes bases de datos (Pubmed, Cochrane, BVS) y en literatura gris, incluyendo artículos publicados hasta diciembre de 2022 y limitada a los idiomas inglés y español, sin límites al tipo de publicación.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda relacionados: "cyclophosphamide", "immunoglobulin", "rituximab", "mycophenolate", "azathioprine", "neurologic manifestations", "rheumatic diseases", "rheumatoid arthritis", "systemic sclerosis", "systemic lupus", "behcet", "sarcoidosis" y "vasculitis".

Dos revisores realizaron la selección de los artículos relacionados con el tema mediante el aplicativo Rayyan® y un tercer revisor aclaró los desacuerdos, se descargaron los artículos incluidos, con extracción posterior de los datos en una base creada en Excel®, evaluando como principales aspectos: farmacocinética, farmacodinamia (figura 1), dosis de los medicamentos, eventos adversos (figura 2), monitoreo de la terapia (figura 3) e indicaciones en patologías neurorreumáticas.

Resultados

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida (CYC, según sus siglas en inglés) es un agente antineoplásico e inmunosupresor derivado de las mostazas nitrogenadas y perteneciente a los fármacos alquilantes. Es un profármaco que se convierte en metabolitos citotóxicos alquilantes mediante el sistema de oxidasas mixtas P-450-dependientes. Se metaboliza en su forma activa principalmente en el hígado y, en menor medida, en otros órganos.

En enfermedades autoinmunes, la CYC muestra eficacia al actuar sobre las células linfoides sensibles, especialmente durante la fase primaria de división celular. Las células B son más sensibles que las células T cuando el fármaco se administra antes de la

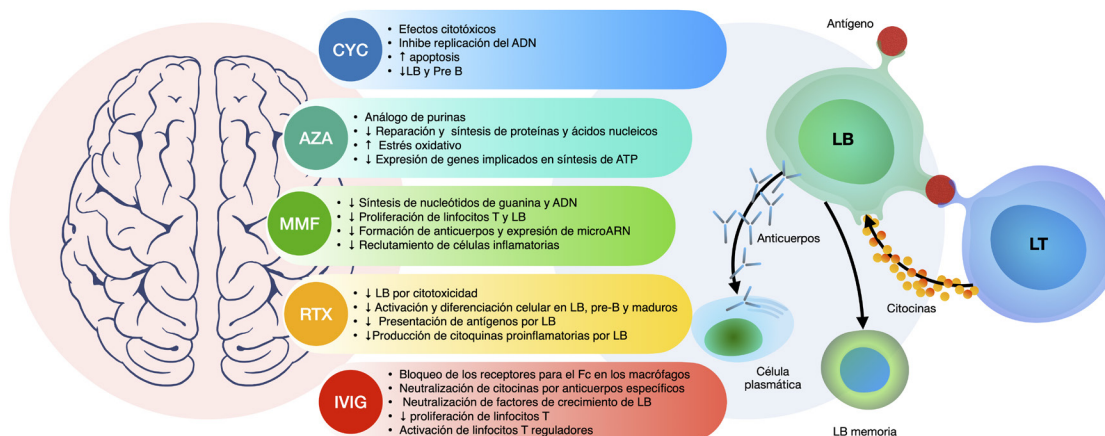


Figura 1. Mecanismos de acción

Nota: se presentan los principales mecanismos de acción sobre el sistema inmune de los cinco medicamentos. ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; ATP: adenosín trifosfato; AZA: azatioprina; CYC (siglas en inglés): ciclofosfamida; IVIG (siglas en inglés): inmunoglobulina intravenosa; LB: linfocito B; LT: linfocito T; MMF: micofenolato mofetil y RTX: rituximab; Pre-B: estadio de la célula dentro del proceso de la diferenciación hacia linfocito B, previo a la célula B inmadura; Fc: región constante de la fracción cristalizante (del inglés fragment crystallizable) de los anticuerpos.

Fuente: elaboración propia.

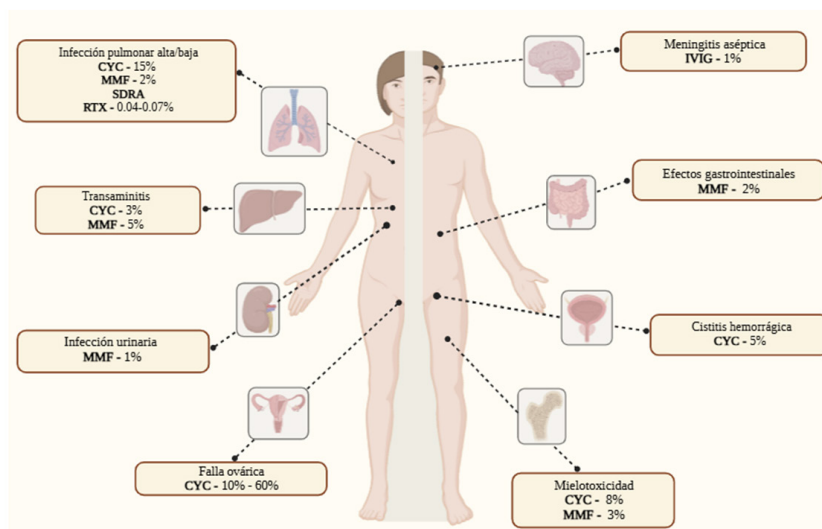


Figura 2. Reacciones adversas más frecuentes según órgano afectado

Nota: en la figura 2 se presenta el porcentaje aproximado, según la literatura, de las reacciones adversas más frecuentes relacionadas al uso de inmunosupresores en el manejo de manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. CYC (siglas en inglés): ciclofosfamida; IVIG (siglas en inglés): inmunoglobulina intravenosa; MMF: micofenolato mofetil; RTX: rituximab; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Fuente: adaptado de (19-21, 47, 49, 56, 62, 65-66, 73).

Órgano	CYC		AZA		MMF		RTX		IVIG	
	Antes	Durante	Antes	Durante	Antes	Durante	Antes	Durante	Antes	Durante
 a	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 b	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 c		✓								
 d	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 e		✓					✓			
 f	✓		✓		✓		✓		✓	✓

Figura 3. Monitoreo del tratamiento

Nota: la figura 3 muestra los exámenes de laboratorio que deben realizarse tanto antes como durante la terapia farmacológica. Cada marca de verificación indica los exámenes que deben solicitarse, siendo de color azul para los laboratorios previos al inicio del tratamiento y de color rojo para aquellos que se deben realizar durante la terapia farmacológica: a: transaminasas (AST/ALT); b: FR (creatinina, BUN); c: uroanálisis; d: cuadro hemático; e: ECG; f: otros laboratorios.

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AZA: azatioprina; BUN (siglas en inglés): nitrógeno ureico en sangre; CH: cuadro hemático; CYC (siglas en inglés): ciclofosfamida; ECG: electrocardiograma; ECOTT: ecocardiograma transtóricico; ESP: extendido de sangre periférica; FR: función renal; IVIG (siglas en inglés): inmunoglobulina intravenosa; LDH: lactato deshidrogenasa; MMF: micofenolato mofetil; RTX: rituximab; TPMT: tiopurina metiltransferasa; VHB: virus de la hepatitis B.

CYC antes: CH 10-14 días antes de la dosis. CYC durante: CH, FR cada 2-4 semanas. Transaminasas y uroanálisis mensual. Cistoscopia en caso de hematuria. ECG y ECOTT en antecedentes de enfermedad cardiaca.

AZA antes: medición de TPMT antes del tratamiento (solo si es posible realizarlo). AZA durante: CH semanal por 15 semanas, luego cada 3 meses. FR cada 3-4 meses. Transaminasas cada 3-4 meses.

MMF antes: CH, FR y transaminasas previo al inicio. MMF durante: CH cada 2 semanas el primer mes, luego mensual por 3 meses. FR cada 2 semanas en el primer mes, luego mensual por 3 meses. Transaminasas cada 2 semanas en el primer mes, luego mensual por 3 meses. Para todos los casos, si la dosis es constante cada 2 meses. Prueba de embarazo en edad fértil.

RTX antes: determinar los niveles séricos de inmunoglobulina (especialmente en sospecha de hipogammaglobulinemia). RTX durante: CH cada 2-4 meses. FR: transaminasas (solo en casos de riesgo de reactivación de VHB). Monitoreo cardiaco en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca.

IVIG antes: CH, ESP y LDH (en grupos sanguíneos de riesgo). FR y electrolíticos (sodio y potasio). Transaminasas y bilirrubinas. Niveles séricos de todas las IG. IVIG durante: CH, ESP, LDH y Coombs 12-14 horas después de infusión (en grupos sanguíneos de riesgo). FR y electrolitos. Transaminasas 12-24 horas posinfusión.

Fuente: adaptado de (19-21, 47, 49, 56, 62, 65-66, 73).

inmunización o en el momento de la respuesta al antígeno.

La administración temprana inactiva las células precursoras y reduce el número de células B, mientras que la administración posterior a la inmunización elimina las células B que se dividen en respuesta al antígeno. Además, la CYC inhibe las células Th2 y promueve la respuesta citotóxica de las células Th1, lo que explica el incremento observado en las respuestas inmunitarias mediadas por células después del uso de este medicamento.

Gracias a sus propiedades inmunomoduladoras, se ha utilizado en condiciones como la granulomatosis con poliangitis, especialmente con compromiso por paquimeningitis hipertrófica (principal síntoma: cefalea), vasculitis del sistema nervioso central (SNC) (generalmente presentación con compromiso motor) y compromiso periférico por mononeuritis múltiple (8); artritis reumatoide, cuando se asocia a meningitis aséptica (principalmente en pacientes con enfermedad establecida, con enfermedad articular quiescente, presentándose con cefalea, convulsiones o déficit focal neurológico) y vasculitis de SNC (9), LES (compromiso por psicosis, estado confusional agudo desmielinizantes (mielitis/neuritis óptica, polineuropatías), compromiso axonal, neuropatías craneales, vasculitis del SNC y mononeuritis múltiple), entre otras patologías autoinmunes. La CYC también se utiliza en la preparación de pacientes receptores de trasplantes de médula ósea para prevenir el rechazo del huésped (10–11).

Una característica destacada de este medicamento es que las soluciones reconstituidas de CYC se pueden mezclar con 50–150 ml de dextrosa al 5%, solución salina al 0,45% o al 0,9%, o lactato de Ringer para su administración. Además, la CYC se encuentra inactiva al ser administrada, lo que reduce el riesgo de infiltración subcutánea (12–18).

Farmacodinamia

La CYC ejerce efectos citotóxicos mediante la formación de enlaces covalentes en grupos alquilo del ADN, lo que lleva a la formación de entrecruzamientos entre las cadenas de ADN. Esto resulta en fragmentos de ADN resistentes a la desnaturalización, inhibiendo finalmente la replicación del ADN y desencadenando apoptosis (19–22).

También tiene efectos específicos en la respuesta inmunitaria, incluyendo la disminución de linfocitos

en sangre periférica y tejidos, así como la reducción de la producción de IL-1 y TNF. Además, influye en la activación y diferenciación de las células B, tanto dependientes como independientes de las células T.

Farmacocinética

La CYC se absorbe rápidamente por vía oral y no muestra diferencias de eficacia frente a la administración intravenosa. Su metabolismo principal ocurre en el hígado, generando 4-hidroxíciclofosfamida y alofosfamida, que producen fosforamida mostaza (metabolito activo) y acroleína (tóxica para la vejiga). La acroleína se detecta en la orina hasta 24 horas tras la administración, donde la respuesta terapéutica y la toxicidad pueden variar según los polimorfismos genéticos. Los metabolitos alcanzan varios tejidos, incluyendo el cerebro, cruzan la barrera placentaria y están presentes en pequeñas cantidades en la leche materna. La vida media es de 6,5 horas, y su eliminación renal ocurre en 48 horas (13–18) (tabla 1).

Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un profármaco introducido en 1960, inicialmente como inmunosupresor en el contexto de trasplante de órganos. Junto con su metabolito, se consideran la 6-mercaptopurina (6-MP) y los medicamentos tiopurínicos, los cuales son inmunosupresores que se utilizan ampliamente para tratar enfermedades autoinmunes, algunas formas de cáncer y prevenir el rechazo de trasplantes de órganos (39–41).

Farmacodinamia

El mecanismo de acción se explica por su acción como análogo de las purinas. Los 6-TGN se unen al ADN o ARN, generando la ruptura de las cadenas, inhibiendo el mecanismo de reparación e interfiriendo con la síntesis de novo de proteínas y ácidos nucleicos. Se ha sugerido que también puede inhibir el interferón γ y la maduración y proliferación de los linfocitos T y B se ve impedida, lo que aumenta la apoptosis de estas células. Además, se incorpora al ADN mitocondrial, inhibiendo su replicación y ocasionando alteraciones en la expresión de genes implicados en la biosíntesis de ATP. Por último, se ha observado en ratones que origina alteraciones en la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico, la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la muerte celular (42).

Tabla 1. Indicaciones y dosificación de ciclofosfamida

Indicación	Manifestaciones clínicas neurológicas	Protocolo	Dosificación	Consideraciones en el uso del medicamento ^d
Lupus neurop-siquiátrico	Psicosis Estado confusional agudo Desmielinizantes (mielitis/neuritis óptica, polineuropatías) Compromiso axonal Neuropatías craneales ^a Vasculitis del SNC Mononeuritis múltiple	Protocolo NIH (23)	Función renal normal Dosis inicial: 500-750 mg/m ² Pacientes con alto riesgo de infección o adultos mayores (>70 años o TFG <40 ml/min) Reducción de la dosis a: 500 mg/m ² <	

Nota: ^a: sin respuesta a corticoides; ^b: en pacientes obesos ajustar dosis por peso ideal, no por el peso real del paciente; ^c: oral 1,5 mg/kg-2 mg/kg; ^d: ver la figura 4 sobre inmunización y tamizaje; SNC: sistema nervioso central; TFG: tasa de filtración glomerular; Kg: kilogramo; mg: miligramo.

Fuente: adaptado de (19–38).

Microorganismo	CYC		AZA		MMF		RTX ^d	
	Vacuna	Tamizaje	Vacuna	Tamizaje	Vacuna	Tamizaje	Vacuna	Tamizaje
 Virus hepatotrópos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
 a Neumococo	✓		✓		✓		✓	
 VIH		✓		✓		✓		✓
 VPH		✓						
 a Influenza	✓		✓		✓		✓	
 b Herpes zóster	✓		✓		✓		✓	
 c TBC		✓		✓		✓		✓

Figura 4. Tamizaje e inmunización

Nota: la figura ilustra tanto el tamizaje microbiológico que debe realizarse al momento de prescribir medicamentos, como las indicaciones de vacunación según el fármaco seleccionado. Cada marca de verificación frente al agente microbiológico indica el tamizaje o vacunación a realizar, siendo de color rojo para tamizaje y de color azul para la vacunación. a: vacunación para influenza y neumococo para todos sin importar edad (se recomienda iniciar con PCV13 y ocho semanas después PPSV23), b: vacuna recombinante en mayores de 18 años para todos los medicamentos, si es vacuna viva atenuada, administrar según tiempos indicados, c: TBC latente y activa, d: realizar tamizaje de otras enfermedades infecciosas según sospecha clínica y particularidades geográficas.

AZA: azatioprina; CYC (siglas en inglés): ciclofosfamida; CYC IV (siglas en inglés): ciclofosfamida intravenosa; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; MMF: micofenolato mofetil; RTX: rituximab; TBC: tuberculosis; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano.

Evitar vacunas vivas atenuadas en lo posible. Si es necesario administrarlas, se debe tener en cuenta: AZA / MMF / CYC IV: pausar el medicamento cuatro semanas antes de la vacunación o esperar cuatro semanas para reiniciar el medicamento posterior a la vacunación; RTX/ IGIV: colocar vacunación seis meses posterior a la última dosis o un mes antes de nueva dosis de RTX.

Fuente: adaptado de (83–89).

Farmacocinética

Su biodisponibilidad oral es variable, entre 27% y 83%. Esta se calcula a partir de la medición de su metabolito, 6-MP, dado que la AZA es indetectable después de su administración. Al ser una prodroga, requiere ser metabolizada para ejercer sus efectos citotóxicos. Esta acción se lleva a cabo principalmente en el hígado, aunque también puede ocurrir en la pared intestinal y en la membrana eritrocitaria. El 90% de la AZA sufre una transformación no enzimática a 6-MP y 1-metil-4-nitro-5-tioimidazol. Por otro lado, el 10% se escinde a otros productos, como hipoxantina y S-metil-4-nitro-5-tioimidazol. Estas

conversiones son mediadas por glutatión (39–41).

La 6-mercaptopurina (6-MP) es metabolizada principalmente por tres enzimas: xantina oxidasa, tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) e hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT). La xantina oxidasa transforma la 6-MP en el metabolito inactivo ácido-6-tiúrico (6-TUA), mientras que la TPMT la convierte en 6-metilmercaptopurina (6-MMP), también inactiva. La HPRT convierte la 6-MP en 6-tioguanina nucleótido (6-TGN), el metabolito activo con efecto inmunológico. Los polimorfismos en TPMT pueden aumentar la producción de 6-MMP, lo que incrementa la toxicidad y reduce la formación de 6-TGN,

Tabla 2. Indicaciones y dosificación de la azatioprina

Indicación	Dosis	Consideraciones Generales ^a
Espectro de neuromielitis óptica (49) (compromiso de la agudeza visual, debilidad bilateral de miembros superiores e inferiores dependiendo del sitio de afectación medular, compromiso sensitivo y disfunción esfinteriana, entre otros) (50)	Dosis: 2-3 mg/kg/día por 6-12 meses	En general se debe comenzar a 1 mg/kg/día y aumentar la dosis gradualmente cada 2-4 semanas hasta llegar a 2-2,5 (dosis estándar) o 3 mg/kg/día
Lupus neuropsiquiátrico (51) Es frecuentemente usada como terapia de mantenimiento (meningitis aséptica, neuropatías periféricas y craneales, y psicosis)	Dosis estándar	
Neuro-Behçet (52) Compromiso agudo parenquimatoso no severo (síndrome meníngeo subagudo, seguido de síntomas de afectación del tronco encefálico, la médula espinal o los hemisferios cerebrales) (53)	Dosis estándar	
Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática (54) Compromiso visual (amaurosis), como mantenimiento y como ahorrador de esteroides (55)	Dosis estándar	

Nota: ^a: ver la figura 4 sobre inmunización y tamizaje; Kg: kilogramo; mg: miligramo.

Fuente: adaptado de (49-57)

disminuyendo así su eficacia. La 6-MP tiene un volumen de distribución de 0,1-1,7 l/kg, una baja unión a proteínas (20-30%) y una vida media de 1-2 horas, siendo eliminada principalmente por la orina y, en menor medida, por las heces (43-48) (tabla 2).

Micofenolato

El micofenolato mofetil (MMF) es una prodroga del ácido micofenólico (MFA), descrita en el año 1913, con propiedades antibióticas, antivirales y antiinflamatorias. El uso del MFA en el tratamiento de trastornos inmunomediados data desde finales de la década de 1970, mostrando eficacia en el tratamiento de la psoriasis y, posteriormente, se comenzó a usar en otras patologías autoinmunes, así como en trasplantes (58).

Farmacodinamia

El MFA se une reversiblemente a la deshidrogenasa monofosfato (IMP), una enzima que convierte la ino-

sina monofosfato en guanosina monofosfato. Esta unión inhibe la vía de formación de nucleótidos de guanina de novo, favoreciendo su disminución y, por lo tanto, la reducción de la síntesis de ADN. Además, disminuye la proliferación de linfocitos T y B, la formación de anticuerpos y la expresión de microARN. Por otro lado, reduce la expresión de selectinas, suprimiendo así el reclutamiento de células hacia los sitios de inflamación (40, 58-59).

Farmacocinética

El MMF mejora la biodisponibilidad, alcanzando un 94% tras su absorción en el tracto gastrointestinal. Se convierte rápidamente en MFA por acción de esterazas plasmáticas. Aproximadamente, el 40-60% del MFA experimenta una circulación enterohepática y se metaboliza en el hígado a ácido micofenólico glucurónido fenólico (MPAG, mycophenolic acid phenolic glucuronide, en inglés), un metabolito inactivo. El MFA y el MPAG se unen principalmente a la albúmina (97% y 82%, respectivamente). Las for-

mas oral e intravenosa de MMF son equivalentes en biodisponibilidad y el MMF es tan efectivo y seguro como el micofenolato sódico. Su vida media inicial es de 1,5 horas, con una eliminación que ocurre en 12–18 horas, excretándose principalmente por la orina (90%) y en menor proporción por las heces (40, 58–59) (tabla 3).

Rituximab

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, utilizado en enfermedades linfoproliferativas y autoinmunes (67). Su aplicación puede ser intravenosa (IV) o subcutánea; en nuestro medio, principalmente se utiliza por vía intravenosa. Requiere diluyentes específicos, premedicación y un plan de vigilancia para detectar y manejar posibles reacciones adversas asociadas a su mecanismo de acción, lo que puede requerir ajustes de dosis o la suspensión del tratamiento (68–69).

Farmacodinamia

El rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal anti-CD20, se une al antígeno CD20, que regula las etapas iniciales de activación y diferenciación celular en linfocitos B, pre-B y maduros, a través de su componente Fab, mientras que la región constante de la fracción cristalizable (Fc, del inglés fragment crystallizable) activa las funciones inmunitarias para destruir las células B. El RTX promueve la lisis de células B por citotoxicidad dependiente del complemento y de anticuerpos, y puede inducir la liberación de citoquinas como $\text{TNF-}\alpha$ e IL-6, lo que se asocia con efectos adversos durante la infusión (70).

Farmacocinética

El RTX es un medicamento que se administra únicamente por vía parenteral debido a su baja biodisponibilidad oral (71). Se sugiere premedicar y administrar

Tabla 3. Indicaciones y dosificación del micofenolato mofetil*

Indicación	Dosis	Consideraciones Generales ^a
Espectro de neuromielitis óptica	Dosis: 500 mg/día las primeras dos semanas y luego continuar a 1 gr/día	Dosificación Ácido micofenólico: 720 mg cada 12 horas Micofenolato mofetilo: comenzar con 250-500 mg cada 12 horas, aumentando cada dos semanas hasta la dosis objetivo; la dosis máxima común en estudios es de 2 g/día (58).
Angiitis primaria del SNC (60) Presentación más común: cefalea y compromiso cognitivo, seguidos por hemiparesia y déficits neurológicos focales. Sospechar en contexto de isquemia cerebral recurrente o infarto en múltiples territorios vasculares sin factores de riesgo (61).	Usado como terapia de mantenimiento Dosis: de 1 a 2 g/día.	
Miopatías inflamatorias (62) Principalmente se presenta con pérdida de fuerza de músculos proximales (en el caso de cuerpo de inclusión, es asimétrica, tanto distal con proximal), puede tener compromiso articular, pulmonar y en piel (63).	El uso es limitado. Se reserva para casos refractarios Dosis: de 1,5 a 2 g/día	Consumir las cápsulas con abundante agua. Se pueden consumir con o sin alimentos.
Otras patologías neuroreumatológicas Neurosarcoidosis y manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet.	La evidencia está basada principalmente en reportes de caso.	

Nota: ^a: ver la figura 4 sobre inmunización y tamizaje. SNC: sistema nervioso central, Kg: kilogramo, g: gramo, mg: miligramo.

Fuente: adaptado de (58, 60–66).

diluido con solución salina isotónica o dextrosa al 5%. El metabolismo del RTX ocurre mediante la proteólisis enzimática intracelular, seguida de la endocitosis por parte del sistema reticuloendotelial (72). En cuanto a la distribución, el RTX tiene un volumen de distribución de 9,6 l, lo que implica una distribución extravascular en los tejidos, excepto en el SNC, donde está limitado por la barrera hematoencefálica (71). El RTX tiene una vida media de eliminación prolongada, aproximadamente de tres semanas.

La unión del anticuerpo al antígeno CD20 desempeña un papel fundamental en la determinación de la velocidad y el alcance de la distribución y eliminación del anticuerpo (71). La eliminación total del RTX se da mediante la internalización mediada por el efecto en la diana específica, también se puede dar por la endocitosis y proteólisis enzimática en el sistema reticuloendotelial (71) (tabla 4).

Inmunoglobulina

La inmunoglobulina G (IgG) policlonal agrupada del suero de miles de donantes, administrada por vía intravenosa (inmunoglobulina intravenosa o IVIG, según sus siglas en inglés), se utiliza como terapia de reemplazo para pacientes que carecen de inmunoglobulinas o como agente antiinflamatorio e inmunomodulador en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes (74–75).

Farmacodinamia

La IVIG tiene múltiples mecanismos de acción que contribuyen a sus efectos terapéuticos. Estos incluyen el bloqueo de los receptores para el Fc en los macrófagos del sistema reticuloendotelial en el hígado y bazo, el restablecimiento del complejo idio-tipo/antidiotípico, la supresión o neutralización de citocinas por anticuerpos específicos presentes en las IVIG, el bloqueo de la unión de moléculas en los leucocitos al endotelio vascular y la inhibición de la captación de complemento en los tejidos diana (76–77).

Las IVIG neutralizan toxinas, bloquean o inducen apoptosis y saturan receptores FcRn para eliminar autoanticuerpos. También promueven la expresión de receptores Fcγ en macrófagos, neutralizan factores de crecimiento de linfocitos B, inhiben la proliferación de linfocitos T y activan linfocitos T reguladores (76–78).

Igualmente, las IVIG pueden fomentar la vía de la COX-2 a través del aumento de la PGE2 derivada de las células dendríticas (72).

Farmacocinética

Al administrar IVIG, su concentración alcanza el punto máximo en cuestión de minutos. La vida media es de aproximadamente de 21 a 30 días, lo que per-

Tabla 4. Indicaciones y dosificación del rituximab*

Indicación	Dosis	Esquema	Consideraciones ^a
Vasculitis primaria del SNC, compromiso neurológico secundario a LES, síndrome de Sjögren, vasculitis asociada a ANCA o SAF.	375 mg/m ² IV semanal durante cuatro semanas	Primera administración Iniciar a 25 mg/h, si no hay reacciones adversas en 30 minutos, incrementar 50 mg cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.	Premedicación previa de 30-60 minutos con el siguiente esquema: ● Acetaminofén, 1000 mg VO ● Difenhidramina, 25-50 mg VO ● Metilprednisolona, 100 mg de IV
Encefalitis o encefalomiелitis desmielinizante secundaria a autoinmunidad primaria.	1000 mg IV en día 0 y día 14	En infusiones posteriores Si no hay antecedentes de reacciones adversas, iniciar la infusión a 50 mg/h. Si no hay reacciones en 30 minutos, aumentar a 100 mg/h, pudiéndose aumentar a 100 mg/h cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/h.	

Nota: SNC: sistema nervioso central; LES: lupus eritematoso sistémico; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; SAF: síndrome antifosfolípidos; IV: intravenoso; mg: miligramo; h: hora; VO: vía oral; a: ver la figura 4 sobre inmunización y tamizaje.

Fuente: adaptado de (73).

mite que las infusiones se repitan cada tres a cuatro semanas. Además, se cataboliza siguiendo una cinética de primer orden. Tras la administración, durante los siguientes dos o tres días, el nivel sérico de IgG disminuye aproximadamente a la mitad, a medida que se distribuye en el volumen total del líquido extracelular (76, 79) (tabla 5).

Discusión y conclusiones

Las afecciones neurológicas ocasionadas por enfermedades reumatológicas son frecuentes y tienen un gran impacto, tanto en la morbilidad como en la mortalidad de los pacientes. El LES puede producir compromiso neurológico hasta en un 20-40% de los pacientes, como vasculitis, lo que genera finalmente diferentes manifestaciones de la enfermedad cerebrovascular (1). De manera similar, pero con menor prevalencia, otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Behçet y la sarcoidosis también pueden causar afecciones neurológicas (5-6).

Actualmente, existen varias opciones farmacológicas para el manejo del compromiso neurológico de las patologías reumáticas, tales como: CYC, AZA, MMF, RTC e IGIV. Es importante conocer a fondo los con-

textos farmacológicos de estos tratamientos, como la farmacocinética, farmacodinamia, indicaciones, dosis, entre otros.

La CYC es un agente alquilante utilizado en el tratamiento de afecciones neurológicas asociadas a enfermedades como el LES, el síndrome de Sjögren, la sarcoidosis y la enfermedad de Behçet. Forma parte de esquemas terapéuticos como el NIH y el CYCLOPS, y entre sus efectos adversos se incluyen la falla ovárica, la reducción del conteo de espermatozoides, así como un mayor riesgo de cistitis y cáncer de vejiga. Por su parte, la AZA, un análogo de las purinas, se emplea en enfermedades como el lupus neuropsiquiátrico y la enfermedad de Behçet, y comparte indicaciones con el MMF. Entre los efectos adversos de la AZA, se encuentran efectos dosis-dependientes como náuseas, vómitos, anorexia e infecciones de diversa índole. Además, su uso puede inducir mielosupresión, especialmente en pacientes con ciertos tipos de mutaciones, lo que resulta en linfopenia o neutropenia, y también puede provocar hepatotoxicidad, principalmente manifestada por una elevación de la GGT.

El MMF, que también se utiliza en patologías similares, presenta efectos adversos gastrointestinales

Tabla 5. Indicaciones y dosificación de la inmunoglobulina*

Indicación	Dosificación	Consideraciones a
Neuropatía motora multifocal (74) Debilidad y atrofia muscular, especialmente con compromiso de miembros superiores, ausencia de signos sensitivos y piramidales (80).	Se puede administrar IV o SC 2 mg/kg, dividido en 400 mg/día durante cinco días.	Si tiene antecedente de reacciones con la infusión, se debe realizar premedicación con analgésicos, AINE, antihistamínicos o GC intravenosos.
Espectro Neuromielitis óptica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés) (75) La CIDP se presenta como el compromiso simétrico de la fuerza muscular proximal y distal, con ausencia global de los reflejos osteotendinosos, pudiendo además presentar dolor y dificultad en la marcha (81).	Iniciar las infusiones a 0,5-1 ml/kg/h por 15-30 minutos y, si no hay reacciones adversas, aumentar la velocidad cada 15-30 minutos hasta un máximo de 3-6 ml/kg/h.	
Accidente cerebrovascular en SAF (82).		
Angiitis del SNC (83).		

Nota: IV: intravenoso; SC: subcutáneo; SNC: sistema nervioso central; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; GC: glucocorticoides; SAF: síndrome antifosfolípidos; SNC: sistema nervioso central; mg: miligramo; Kg: kilogramo; a: ver la figura 4 sobre inmunización y tamizaje.

Fuente: adaptado de (74-75, 80-83).

como diarrea, náuseas y dolor abdominal, razón por la cual, la forma de liberación entérica es mejor tolerada. A nivel hematológico, la leucopenia es más frecuente que la anemia o la trombocitopenia. Además, en algunos casos, el MMF puede provocar elevación de las transaminasas. Además, este medicamento aumenta la susceptibilidad a infecciones, incluidas las oportunistas, y puede ocasionar problemas urinarios como disuria.

El RTX, un anticuerpo monoclonal que actúa contra el antígeno CD20 de las células B, se utiliza en diversos trastornos neurorreumatológicos. Sus principales efectos adversos incluyen reacciones tras la infusión, tales como urticaria, hipotensión, angioedema, hipoxia, broncoespasmo y, en algunos casos, síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por su parte, la IVIG puede causar eventos adversos inmediatos, tales como síntomas similares a los del resfriado común, erupciones cutáneas, urticaria, arritmias, hipotensión y daño pulmonar agudo, así como eventos tardíos que incluyen trombosis, meningitis séptica, lesión renal, entre otros.

La monitorización de la administración de estos fármacos es muy importante, debido al riesgo significativo que tienen de causar reacciones adversas (tabla 6), tales como mielotoxicidad, infecciones (a excepción de IVIG) y reacciones de hipersensibilidad al momento de la aplicación (RTX e IVIG), siendo algunas de las más frecuentes y severas (24, 35).

Finalmente, se puede concluir que una fundamentación profunda sobre los diferentes tratamientos farmacológicos disponibles actualmente para el manejo de las complicaciones neurológicas de las enfermedades reumáticas, incluyendo la monitorización de los diversos medicamentos inmunosupresores, es crucial para el control oportuno y la prevención de las reacciones adversas que pueden ocasionar. Esto, sin duda, genera beneficios para los pacientes mediante la optimización de su terapia.

Contribución de los autores. Jairo Cajamarca-Barón: conceptualización, investigación, metodología, supervisión, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito. Diana Guavita-Navarro: visualización, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito. Esteban Bedoya-Loaiza: análisis formal, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito. Adriana Rojas-Villarraga: conceptualización, supervisión, revisión crítica del manuscrito, validación y escritura en la revisión y edición del manuscrito. Álvaro Vallejos Narváez: escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito. Angela Viviana Navas: investigación, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito. Juan Pablo Castañeda-González: análisis formal, software, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición del manuscrito. Gabriel E. Acelas-Gonzalez: conceptualización, investigación, análisis formal, metodología, investigación, validación, supervisión, escritura, revisión y edición del manuscrito.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con la escritura o publicación del presente artículo.

Financiación. Los autores declaran que no se recibió financiación para realizar o publicar este trabajo.

Implicaciones éticas. El presente manuscrito no tiene implicaciones éticas y todos los datos fueron manejados de manera anónima.

Tabla 6. Reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y consideraciones en lactancia y embarazo de diferentes medicamentos indicados en patologías neuroreumatológicas

Medicamento	Reacciones adversas	Contraindicaciones	Interacciones	Consideraciones especiales con el uso
Ciclofosfamida (19-21, 25-30)	* Falla ovárica/reducción conteo de espermas * Cistitis/cáncer de vejiga * Infecciones (Pneumocystis jirovecii, herpes zóster o VPH) * Mixtas (hiponatremia, alopecia, fibrosis pulmonar, toxicidad cardíaca, hepatotoxicidad, reacciones anafilácticas).	* Embarazo * Lactancia * Infección activa * Neutropenia * Historia de cistitis hemorrágica	* Inductores de enzimas que aumentan el metabolismo y los metabolitos activos: carbamazepina, barbitúricos, fenitoína y rifampicina. * Inhibidores de enzimas hepáticas que reducen los metabolitos activos y los efectos terapéuticos: clopidogrel, desipramina, paroxetina y sertralina. * La succinilcolina prolonga el bloqueo neuromuscular. * El alopurinol aumenta la exposición a metabolitos tóxicos del CYC. * Los antidepresivos tricíclicos retrasan el vaciado de la vejiga y generan una exposición prolongada a la acroleína.	* La probabilidad de toxicidad ovárica aumenta con la edad y la dosis acumulada recibida, las cuales se asocian con un 50% de riesgo de insuficiencia ovárica prematura. * Dosis acumulada de 20 g - 20 años * Dosis acumulada de 10 g - 30 años * Dosis acumulada de 5 g - 40 años * El riesgo de anomalías genéticas en el esperma es mayor en las primeras dos semanas después de recibir CYC. * Prevención de neumonía por Pneumocystis jirovecii, se recomienda la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes con alto riesgo (dosis altas de corticosteroides, leucopenia y vasculitis asociada a ANCA). * Prevención de cistitis inducida por fármacos, administrar una hidratación vigorosa durante el uso de CYC y el uso de Mesna.
Azatioprina (52, 54, 57)	* Efectos dosis-dependientes: náusea, emesis, anorexia, infecciones (virales, fúngicas, bacterianas) * Efectos de dosis independientes **Mielosupresión: en general se asocia a mutaciones en el gen de TPMT. Cursan con linfopenia o neutropenia, no suele afectar más de dos líneas celulares y se asocia a elevación del volumen corpuscular medio. **Hepatotoxicidad: elevación predominantemente de la GGT. * Neoplasias: puede aumentar el riesgo de linfoma, cáncer de piel no melanoma, cáncer cervical y cáncer de páncreas. No aumenta la recurrencia en pacientes con cáncer previo	* Infección clínicamente activa * Hipersensibilidad	*Alopurinol: hipermetilador de TPMT, se debe disminuir la dosis de AZA. - Otros medicamentos que aumentan el riesgo de citotoxicidad: * Sulfasalazina * Ganciclovir * Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina * Carbamazepina * Clozapina	Es seguro mantener la terapia durante el embarazo y la lactancia.

Tabla 6. Reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y consideraciones en lactancia y embarazo de diferentes medicamentos indicados en patologías neuroreumatológicas

Medicamento	Reacciones adversas	Contraindicaciones	Interacciones	Consideraciones especiales con el uso
Micofenolato (60, 62, 64-66)	* Gastrointestinal: diarrea es el efecto más común, náuseas, emesis y dolor abdominal también se pueden presentar. * El MMF con cubierta entérica tiene mejor tolerancia gastrointestinal. * Hematológico: más leucopenia que anemia y trombocitopenia (efecto dosis-dependiente). * Hepático: elevación de transaminasas. * Mayor susceptibilidad a las infecciones, incluidas las oportunistas. * Urinario: disuria, urgencia urinaria, piuria estéril y hematuria (poco frecuentes). Se da el inicio del tratamiento y mejora tras un año de uso.	* Hipersensibilidad al micofenolato mofetilo, ácido micofenolato o cualquier componente del medicamento.	Interacciones medicamentosas * Azatioprina * Ciclosporina * Vacunas de virus vivo atenuados * Aciclovir * Colestiramina * Tacrolimus * Rifampicina	* Su uso durante el embarazo se ha asociado a un mayor riesgo de aborto en el primer trimestre; también se han descrito defectos congénitos como malformación del oído externo, labio leporino, paladar hendido, anomalías de las extremidades, corazón, esófago o riñones. * No hay datos que sugieran que afecte la fertilidad masculina o genere malformaciones en su descendencia.
Rituximab (73)	* Reacciones tras la infusión: urticaria, hipotensión, angioedema, hipoxia, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafilactoides o muerte, ocurren generalmente durante los primeros 30 a 120 minutos de infusión. * Las complicaciones infecciosas incluyen neutropenia prolongada, reactivación de infecciones virales y bacterianas latentes, reactivación de tuberculosis, reactivación de VHB y leucoencefalopatía multifocal progresiva por infección por el virus John Cunningham.	* Infección grave y activa, hipersensibilidad, insuficiencia cardíaca grave o descompensada y enfermedad cardíaca no controlada.	Se debe tener precaución con el uso de otra terapia inmunosupresora concomitante por la predisposición a enfermedades oncológicas e infecciosas.	* Se recomienda condicionalmente continuar el tratamiento con RTX antes de la concepción y durante el embarazo si existe riesgo de pérdida de órganos o de muerte; sin embargo, se debe tener en cuenta que la administración de RTX en la segunda mitad del embarazo puede predisponer a la inmunosupresión fetal debido a la reducción en el recuento de linfocitos B en el momento del parto. * En cuanto a la lactancia materna, se considera que el RTX es compatible, aunque la evidencia que respalda su uso durante la lactancia es limitada.

Tabla 6. Reacciones adversas, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y consideraciones en lactancia y embarazo de diferentes medicamentos indicados en patologías neuroreumatológicas

Medicamento	Reacciones adversas	Contraindicaciones	Interacciones	Consideraciones especiales con el uso
Inmunoglobulina (82-83)	Los eventos adversos se dividen entre inmediatos y tardíos. *Inmediatos: síntomas simuladores de resfriado común, rash cutáneo, urticaria, descamación cutánea, arritmia, hipotensión y lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión. *Tardíos: eventos trombóticos, meningitis aséptica, lesión renal, neutropenia, hemólisis, trombosis, desequilibrio hidroelectrolítico, inmunosupresión, uveítis y lesión esplénica.	*Se deben evitar los productos de IVIG estabilizados con azúcar en pacientes con insuficiencia renal o diabetes. *La deficiencia selectiva de IgA es una contraindicación relativa del tratamiento con IGIV, ya que en este caso puede producirse anafilaxia.	Interacciones severas: *Inmunoglobulinas seleccionadas y vacunas vivas seleccionadas. Interacciones serias: *Terapias basadas en anticuerpos/imlifidasa. Anticuerpos IgG y derivados/efgartigimod-alfa. Interacciones moderadas: *Inmunoglobulinas humanas seleccionadas/estrógenos. Anticuerpos IgG y derivados/rozanolixizumab-noli. * IGIV/agentes nefrotóxicos seleccionados.	La IVIG ha sido utilizada durante el embarazo para tratar diversas condiciones no obstétricas y obstétricas. La evidencia actual sugiere que su uso durante el embarazo puede recomendarse en casos de diagnóstico intrauterino de trombocitopenia neonatal aloimmune, enfermedad hepática aloimmune gestacional, enfermedad hemolítica del feto y recién nacido de inicio temprano, síndrome antifosfolípido refractario o contraindicado al tratamiento estándar y trombocitopenia inmunitaria resistente al tratamiento estándar o que requiera un aumento rápido de plaquetas. No se requieren precauciones especiales durante la lactancia.

Nota: VPH: virus del papiloma humano; CYC (siglas en inglés): ciclofosfamida; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; TPMT: tiopurina metiltransferasa; GGT: gamma-glutamyl transferasa; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato mofetil; RTX: rituximab; VHB: virus de la hepatitis B; IVIG (siglas en inglés): inmunoglobulina intravenosa; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G.

Fuente: adaptado de (18-22, 25-30, 49, 51-52, 54, 56-57, 60, 62, 64-66, 73-74, 82-83).

Referencias

1. Ahn GY, Kim D, Won S, Song ST, Jeong HJ, Sohn IW, et al. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus*. 2018;27(8):1338–47. <https://doi.org/10.1177/0961203318772021>

2. Sloan M, Bourgeois JA, Leschziner G, Pollak TA, Pitkanen M, Harwood R, et al. Neuropsychiatric prodromes and symptom timings in relation to disease onset and/or flares in SLE: results from the mixed methods international INSPIRE study. *EClinicalMedicine*. 2024;73:102634. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102634>

3. Legge AC, Hanly JG. Recent advances in the diagnosis and management of neuropsychiatric lupus. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(11):712–28. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01163-z>

4. Rice-Canetto TE, Joshi SJ, Kyan KA, Siddiqi J. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Cureus*. 2024;16(6):e61678. <https://doi.org/10.7759/cureus.61678>

5. Serdaroğlu P. Behçet’s disease and the nervous system. *J Neurol*. 1998;245(4):197–205. <https://doi.org/10.1007/s004150050205>

6. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol*. 1985;42(9):909–17. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060080095022>

7. Smiyan S, Komorovsky R, Koshak B, Duve K, Shkrobot S. Central nervous system manifestations in rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2024;44(10):1803–12. <https://doi.org/10.1007/s00296-024-05679-1>

8. Jazayeri SB, Rahimian A, Ahadi MS, Tavakolpour S, Alesaeidi S. Neurologic involvement in granulomatosis with polyangiitis: a comparative study. *Biol Life Sci Forum*. 2022;19(1):19. <http://dx.doi.org/10.3390/IECBS2022-13963>
9. DeQuattro K, Imboden JB. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):561–71. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.005>
10. Galiano A. CICLOFOSFAMIDA. *Vademecum*. 2009. p. 1–6. <https://iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c049.htm>
11. De Cos MA, Merino J. Farmacología de la respuesta inmunitaria. En: *Farmacología humana*. Madrid: Elsevier; 2014. p. 305–89.
12. Iglesias-Gamarra A, Peñaranda-Parada E, Cajas-Santana LJ, Quintana-López G, Restrepo-Suárez JF, Arbeláez-Cortés Á, et al. Historia del tratamiento de las vasculitis primarias. *Rev Colomb Reumatol*. 2012;19(3):131–57. [https://doi.org/10.1016/S0121-8123\(12\)70022-1](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(12)70022-1)
13. Bagley CM, Bostick FW, DeVita VT. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res*. 1973;33(2):226–33.
14. Wiernik P, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet*. 1971;1(7705):912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)92474-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92474-3)
15. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002;61(4):1495–501. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00279.x>
16. Cohen JL, Jao JY. Enzymatic basis of cyclophosphamide activation by hepatic microsomes of the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970;174(2):206–10.
17. Struck RF, Alberts DS, Horne K, Phillips JG, Peng YM, Roe DJ. Plasma pharmacokinetics of cyclophosphamide and its cytotoxic metabolites after intravenous versus oral administration in a randomized, crossover trial. *Cancer Res*. 1987;47(10):2723–6.
18. Regan MJ, Hellmann DB, Stone JH. Treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(4):863–86. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70240-4](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70240-4)
19. Colvin M, Brundrett RB, Kan MN, Jardine I, Fenselau C. Alkylating properties of phosphoramidate mustard. *Cancer Res*. 1976;36(3):1121–6.
20. Hall AG, Tilby MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev*. 1992;6(3):163–73. [https://doi.org/10.1016/0268-960X\(92\)90028-o](https://doi.org/10.1016/0268-960X(92)90028-o)
21. Winkelstein A. Mechanisms of immunosuppression: effects of cyclophosphamide on cellular immunity. *Blood*. 1973;41(2):273–84.
22. Brode S, Raine T, Zacccone P, Cooke A. Cyclophosphamide-induced type-1 diabetes in the NOD mouse is associated with a reduction of CD4+CD25+Foxp3+ Regulatory T Cells. *J Immunol*. 2006;177(10):6603–12. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.6603>
23. 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. *Ann Intern Med*. 1996;125(7):549–57. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-7-199610010-00003>
24. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121–31. <https://doi.org/10.1002/art.10461>
25. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(1):50–74. <https://doi.org/10.1177/1203475418811335>
26. Donelli MG, Bartosek I, Guitani A, Martini A, Colombo T, Pacciarini MA, et al. Importance of pharmacokinetic studies on cyclophosphamide (NSC-26271) in understanding its cytotoxic effect. *Cancer Treat Rep*. 1976;60(4):395–401.
27. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. 1977;39(4):1403–9. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197704\)39:4%3C1403::aid-cnrcr2820390408%3E3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197704)39:4%3C1403::aid-cnrcr2820390408%3E3.0.co;2-8)
28. Stahl PJ, Stember DS, Hsiao W, Schlegel PN. Indications and strategies for fertility preservation in men. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(4):815–27. <https://doi.org/10.1097/grf.0b013e3181f980b3>
29. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):730–5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.001>
30. Yilmaz ER, Kertmen H, Güler B, Kanat MA, Arikok AT, Ergüder BI, et al. The protective effect of 2-mercaptoethane sulfonate (MESNA) against traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir*. 2013;155(1):141–9. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1501-3>

31. 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;318(22):1423–31. <https://doi.org/10.1056/nejm198806023182203>
32. Galindo-Rodríguez G, Aviña-Zubieta JA, Pizarro S, Díaz de León V, Saucedo N, Fuentes M, et al. Cyclophosphamide pulse therapy in optic neuritis due to systemic lupus erythematosus: an open trial. *Am J Med*. 1999;106(1):65–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00372-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00372-6)
33. Martínez-Taboada V, Blanco Alonso R, Armona J, Fernández-Sueiro J, González Vela C, Rodríguez-Valverde V. Mononeuritis multiplex in systemic lupus erythematosus: response to pulse intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 1996;5(1):74–6. <https://doi.org/10.1177/096120339600500114>
34. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2074–82. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130476>
35. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res*. 2017;69(4):517–27. <https://doi.org/10.1002/acr.22968>
36. Guillevin L, Pagnoux C. When should immunosuppressants be prescribed to treat systemic vasculitides? *Intern Med*. 2003;42(4):313–7. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.42.313>
37. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol*. 1997;36(12):1290–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/36.12.1290>
38. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med*. 1984;76(3):377–84. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90654-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90654-5)
39. Daniel LL, Dickson AL, Chung CP. Precision medicine for rheumatologists: lessons from the pharmacogenomics of azathioprine. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1):65–73. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05258-2>
40. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):167–78. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0374-8>
41. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine [internet]. En: StatPearls. Florida: StatPearls; 2023.
42. Misdaq M, Ziegler S, von Ahsen N, Oellerich M, Asif AR. Thiopurines induce oxidative stress in T-lymphocytes: a proteomic approach. *Mediators Inflamm*. 2015;434825. <https://doi.org/10.1155/2015/434825>
43. Coulthard S, Hogarth L. The thiopurines: an update. *Invest New Drugs*. 2005;23(6):523–32. <https://doi.org/10.1007/s10637-005-4020-8>
44. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(8):753–67. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0478-6>
45. de Boer NKH, van Bodegraven AA, Jharap B, de Graaf P, Mulder CJJ. Drug insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(12):686–94. <https://doi.org/10.1038/npcgasthep1000>
46. Moon W, Loftus EV. Review article: recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):863–83. <https://doi.org/10.1111/apt.13559>
47. Roblin X, Williet N, Peyrin-Biroulet L. Thiopurine metabolism in the era of combination therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1496–501. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000737>
48. Katara P, Kuntal H. TPMT polymorphism: when shield becomes weakness. *Interdiscip Sci*. 2016;8(2):150–5. <https://doi.org/10.1007/s12539-015-0111-1>
49. Espiritu AI, D Pasco PM. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;33:22–32. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.05.011>
50. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2022;387(7):631–9. <https://doi.org/10.1056/nejmra1904655>
51. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vélchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: a review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102780. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102780>
52. McWilliam M, Khan U. Azathioprine and the neurologist. *Pract Neurol*. 2020;20(1):69–74. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002161>

53. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808–18. <https://doi.org/10.1136/annrheum-dis-2018-213225>
54. Watelet B, Samson M, de Boysson H, Bienvenu B. Treatment of giant-cell arteritis, a literature review. *Mod Rheumatol*. 2017;27(5):747–54. <https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1266070>
55. Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;7(1):93. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00327-5>
56. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, Sarmast ST, Kataria S, Mohamed KH, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a 2021 update on diagnosis, management, and current challenges. *Cureus*. 2021;13(9):e17969. <https://doi.org/10.7759/cureus.17969>
57. Caruso P, Moretti R. Focus on neuro-Behçet's disease: a review. *Neurol India*. 2018;66(6):1619–28. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.246252>
58. Bhat R, Tonutti A, Timilsina S, Selmi C, Gershwin ME. Perspectives on mycophenolate mofetil in the management of autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;65(1):86–100. <https://doi.org/10.1007/s12016-023-08963-3>
59. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int*. 2015;28(5):508–15. <https://doi.org/10.1111/tri.12554>
60. Beuker C, Schmidt A, Strunk D, Sporns PB, Wiendl H, Meuth SG, et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418785071. <https://doi.org/10.1177/1756286418785071>
61. Mandal J, Chung SA. Primary angiitis of the central nervous system. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(4):503–18. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.001>
62. Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve*. 2006;34(3):284–91. <https://doi.org/10.1002/mus.20543>
63. Schmidt J. Current classification and management of inflammatory myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):109–29. <https://doi.org/10.3233/jnd-180308>
64. Wang X, Zhang YY, Xu Y. Pregnancy-induced leukocytosis: a case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(36):13349–55. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i36.13349>
65. Hauser RA, Malek AR, Rosen R. Successful treatment of a patient with severe refractory myasthenia gravis using mycophenolate mofetil. *Neurology*. 1998;51(6):912–3. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.3.912-a>
66. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5): e0124205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124205>
67. Leandro M, Isenberg DA. Rituximab – The first twenty years. *Lupus*. 2021;30(3):371–7. <https://doi.org/10.1177/0961203320982668>
68. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-cd20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(6):2188–95. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.6.2188>
69. Drugbank. Rituximab. Canadá: Drugbank; 2011. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00073>
70. Bohelay G, Caux F, Musette P. Clinical and biological activity of rituximab in the treatment of pemphigus. *Immunotherapy*. 2021;13(1):35–53. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0189>
71. Sood P, Hariharan S. Anti-CD20 blocker rituximab in kidney transplantation. *Transplantation*. 2018;102(1):44–58. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001849>
72. Blosser N, Jupp J, Yau P, Stewart D. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in treating non-Hodgkin lymphoma. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(1):7–23. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00807-8>
73. Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en EAS, Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes, Sociedad Española de Medicina Interna. Guías Práctica Clínica. Recomendaciones sobre el uso off-label de rituximab en enfermedades autoinmunes sistémicas. España; 2009.
74. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(2):80–9. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.253>
75. Allen JA, Gelinas DF, Freimer M, Runken MC, Wolfe GI. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? *J Neurol Sci*. 2020;408:116497. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116497>
76. Prins C, Gelfand EW, French LE. Intravenous immunoglobulin: properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):206–18. <https://doi.org/10.2340/00015555-0249>

77. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013;27(3):171–8. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.004>
78. Vodopivec I, Miloslavsky EM, Kotton CN, Cho TA. A neurologist's guide to safe use of immunomodulatory therapies. *Semin Neurol.* 2014;34(4):467–78. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390395>
79. Morales–Ruiz V, Juárez–Vaquera VH, Rosetti–Sciutto M, Sánchez–Muñoz F, Adalid–Peralta L. Efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Literature systematic review and meta–analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3):103019. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103019>
80. Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:140–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321532>
81. Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, Rajabally YA, Verhamme C. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain.* 2020;143(11):3214–24. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa265>
82. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2015;54(3):383–91. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu429>
83. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous Immunoglobulin (IVIG) [internet]. En: StatPearls. Florida: StatPearls Publishing; 2023.
84. Brummaier T, Pohanka E, Studnicka–Benke A, Pieringer H. Using cyclophosphamide in inflammatory rheumatic diseases. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):590–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.02.008>
85. Hanif N, Anwer F. Rituximab [internet]. En: StatPearls. Florida: StatPearls Publishing; 2023.
86. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(6):742–53. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223335>
87. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(3):333–48. <https://doi.org/10.1002/art.42386>
88. Ballow MC. Tratamiento con inmunoglobulinas: reposición e inmunomodulación. En: *Inmunología clínica: principios y práctica.* España: Elsevier; 2020. p. 1143–53.
89. Schutgens REG. First–line therapy for immune thrombocytopenia: time for change. *Hemasphere.* 2022;6(10):e783. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000783>