

# Examen de la asociación entre inmunosupresores y cicatrización de heridas: una revisión narrativa

## RESUMEN

**Objetivo** Una revisión de la literatura reciente para proporcionar a los clínicos una comprensión de cómo las diferentes clases de inmunosupresores afectan a la cicatrización de heridas.

**Fuentes de datos** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Google Scholar y la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Calgary.

**Selección de estudios** Los estudios elegidos para su inclusión se cribaron inicialmente a partir del título utilizando palabras clave como "medicación inmunosupresora, cicatrización de heridas e inmunosupresión". Si el título y/o el resumen contenían estas palabras clave y abordaban la cicatrización de heridas relacionada con la medicación inmunosupresora y se habían publicado después del 2000, se incluyeron en la revisión. Cuando no se disponía de datos en humanos para un inmunosupresor (clase), se incluyeron estudios en animales.

**Extracción de datos** Los artículos seleccionados se sometieron a revisión y resumen del texto completo.

**Síntesis de los datos** Los datos se sintetizaron de forma descriptiva. Los corticosteroides y los inhibidores del blanco farmacodinámico de la rapamicina (mTOR) son los que demuestran de forma más sistemática efectos perjudiciales sobre la cicatrización de heridas. Para otras clases de inmunosupresores, la evidencia es limitada y se han descrito efectos variables sobre la cicatrización de heridas.

**Conclusiones** Se necesitan estudios más amplios y de mayor calidad para comprender mejor los efectos de los inmunosupresores, especialmente con el desarrollo de nuevas clases de estos fármacos sobre la cicatrización de heridas, con el fin de identificar aquellos con mayor riesgo de perjudicar la cicatrización de heridas.

**Palabras clave** Inhibidores de la calcineurina, glucocorticoides, inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, inhibidores de mTOR, cicatrización de heridas

**Como referencia** Appoo A, Christensen BL and Somayaji R. Examining the association of immunosuppressants and wound healing: a narrative review. WCET® Journal 2023;43(4):32-39.

**DOI** <https://doi.org/10.33235/wcet.43.4.32-39>

*Presentado 1 febrero 2023, Aceptado 23 mayo 2023*

## Introducción

Los inmunosupresores son medicamentos con diversas indicaciones, como los trasplantes de órganos sólidos y hematopoyéticos y las enfermedades autoinmunes. Funcionan suprimiendo la actividad de diversos componentes del

sistema inmunitario adaptativo, disminuyendo así la cascada de respuesta inflamatoria al tejido normal del huésped o modulando la respuesta natural de rechazo a los materiales trasplantados.<sup>1</sup> Las principales clases de inmunosupresores son los corticosteroides/glucocorticoides,<sup>2,3</sup> los inhibidores de la calcineurina,<sup>2,4,5</sup> los inhibidores del blanco farmacodinámico de la rapamicina (mTOR),<sup>2,4</sup> los anticuerpos policlonales,<sup>2,4</sup> los anticuerpos monoclonales,<sup>2,4</sup> y los agentes antiproliferativos.<sup>2</sup> A efectos de esta revisión, las heridas se definen como una abertura en la piel como consecuencia de una intervención quirúrgica, un traumatismo o una enfermedad susceptible de infección.

El sistema inmunitario desempeña un papel importante en la prevención de infecciones, pero también en el proceso de cicatrización de las heridas, ya que los efectos inflamatorios conducen a la proliferación celular y a la secreción de importantes componentes intra y extracelulares.<sup>6</sup> Con los inmunosupresores, el sistema inmunitario se modula, lo que puede afectar al tiempo de cicatrización de una herida y a la susceptibilidad a la infección.<sup>7</sup> Con un número creciente

### Aria Appoo

Estudiante de Medicina, Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido

### Brandon L Christensen

BMSc MD

Médico residente, Universidad de Calgary, División de Enfermedades Infecciosas, Calgary, Alberta, Canadá

### Ranjani Somayaji

BScPT MD MPH

Profesor adjunto, Universidad de Calgary, Departamentos de Medicina, Microbiología, Inmunología y Enfermedades Infecciosas y Ciencias de la Salud Comunitaria, Calgary, Alberta, Canadá

de pacientes que reciben medicación inmunosupresora, en particular pacientes posquirúrgicos trasplantados, el efecto de los inmunosupresores sobre la cicatrización de las heridas es una cuestión importante que debe tenerse en cuenta. El objetivo de este artículo de revisión es proporcionar a los médicos un conocimiento de cómo afectan las distintas clases de inmunosupresores a la cicatrización de heridas.

## MATERIALES/METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica entre 2000 y 2021 utilizando los nombres genéricos de una serie de inmunosupresores de uso común (glucocorticoides/corticosteroides, inhibidores de mTOR, metotrexato, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, inhibidores de la calcineurina, micofenolato, azatioprina), así como los términos "cicatrización de heridas" e "inmunosupresión". La principal base de datos consultada fue PubMed. Esto se complementó con Google Scholar y la base de datos de la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Calgary. Cuando fue posible, la búsqueda se realizó con el siguiente formato "nombre del inmunosupresor [Términos MeSH]" AND "cicatrización de heridas [Términos MeSH]" Si el nombre del inmunosupresor no estaba disponible como término MeSH, se buscó el término sin aplicar ninguna restricción. A continuación, se examinaron los títulos de los artículos para determinar su pertinencia para la revisión en función de si la cicatrización de heridas se describía en relación con la medicación inmunosupresora/clase. El resumen se examinó de forma similar y se incluyó en la revisión en consecuencia. Si el artículo comparaba varios inmunosupresores, discutía sus efectos sobre la cicatrización de heridas, medía la cicatrización de heridas o los efectos deletéreos sobre las heridas, se consideraba relevante. Si los términos de búsqueda no identificaban estudios con sujetos humanos, se incluían los estudios que utilizaban animales para evaluar los efectos inmunosupresores sobre la cicatrización de heridas. Cuando no se dispuso de datos a partir del 2000, se realizó una búsqueda histórica de los medicamentos inmunosupresores pertinentes.

Todos los estudios incluidos se resumieron de forma descriptiva, incluyendo el mecanismo de acción inmunosupresor, los sujetos de estudio y las pruebas de los efectos sobre la cicatrización de heridas.

## RESULTADOS

Los estudios seleccionados pertinentes para esta revisión se utilizaron para establecer las diversas categorías que se describen a continuación. Se examinaron inicialmente 200 títulos y resúmenes de artículos y se incluyeron 61 artículos para su revisión. En la Tabla 1 se resumen los resultados de los estudios clínicos y con animales. Las indicaciones específicas de los distintos inmunosupresores, incluidos sus posibles efectos sobre las heridas, se describen en la Tabla 2.

### Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina (CNI) se utilizan como inmunosupresores en diversas enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos, afecciones dermatológicas y heridas crónicas<sup>8</sup> Existen tres tipos principales de CNI: ciclosporina (sistémico), tacrolimus (sistémico y tópico) y pimecrolimus (tópico).<sup>9</sup> Los CNI actúan uniéndose a una parte de la molécula de calcineurina que se encuentra en las células humanas, deteniendo así la liberación de determinadas citoquinas

responsables de la activación de las células T.<sup>8</sup> Por lo tanto, los CNI desactivan una de las principales ramas de la respuesta inmunitaria adaptativa del organismo.

### Sistémico

Faltan estudios centrados directamente en los efectos de los CNI sobre la cicatrización de heridas en humanos; sin embargo, se han realizado muchos estudios de ciencia básica en animales. Dos de estos estudios con ratas compararon el efecto de varias dosis de tacrolimus sistémico frente a un control, comprobando la resistencia a la rotura de las heridas creadas mediante cirugía. Uno de los estudios con ratas concluyó que el tacrolimus no afecta a la cicatrización de las heridas<sup>10</sup>, mientras que el otro estudio concluyó que el tacrolimus es perjudicial para la cicatrización de las heridas.<sup>11</sup> Al mismo tiempo, los informes de casos en los que se utilizó tacrolimus sistémico como tratamiento de las úlceras en una persona con liquen plano y pioderma gangrenoso demostraron el éxito del tratamiento con esta terapia.<sup>12</sup>

No se han encontrado estudios recientes en humanos sobre el efecto de la ciclosporina y la cicatrización de heridas. Otros dos estudios realizados con ratas también arrojaron resultados contradictorios. Estos estudios con ratas se centraron en los efectos de la ciclosporina sobre diferentes marcadores del organismo que significan una cicatrización eficaz de las heridas. Un estudio que comparaba la ciclosporina con la metilprednisona demostró que la ciclosporina no tenía ningún efecto supresor sobre los diversos marcadores inflamatorios y bioquímicos en comparación con el tratamiento con glucocorticoides<sup>13</sup>, mientras que el otro estudio demostró que la ciclosporina tenía un efecto negativo sobre los marcadores.<sup>14</sup> En un estudio diferente, tras recibir un trasplante de pulmón, se asignó a los perros un fármaco inmunosupresor específico o ningún fármaco inmunosupresor y, de forma similar al control, se demostró que la ciclosporina A no tenía un efecto significativo sobre la cicatrización de la herida quirúrgica medida por la resistencia a la rotura en comparación con la inmunosupresión con glucocorticoides y azatioprina.<sup>15</sup> En general, la bibliografía sobre los inhibidores sistémicos de la calcineurina y la cicatrización de heridas es anticuada, con una heterogeneidad de comparadores y resultados dispares sobre la cicatrización de heridas.

### Tópico

Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus) se utilizan como pomadas tópicos sobre todo para afecciones dermatológicas como la dermatitis atópica, pero también para afecciones dermatológicas crónicas como el pioderma gangrenoso<sup>16-18</sup> Algunos estudios de casos han demostrado que el tacrolimus es eficaz para curar úlceras complejas de las piernas en el contexto de la insuficiencia venosa o la necrobiosis lipóidica, cuando las estrategias de tratamiento habituales han sido ineficaces.<sup>19,20</sup> Además, un estudio realizado en ratas con lesiones cutáneas agudas demostró que las heridas tratadas con tacrolimus tópico cicatrizaban igual de rápido que el control (vaselina).<sup>21</sup>

### Anticuerpos monoclonales:

Existen diversos tratamientos con anticuerpos monoclonales (mAb) indicados en trasplantes y trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide y la psoriasis.<sup>22</sup> En general, los mAb actúan uniéndose a distintos receptores y antígenos para inhibir el efecto de las citocinas y otras vías de señalización que activan el sistema inmunitario.<sup>22</sup> Un pequeño estudio

Tabla 1. Estudios que comparan los efectos de distintos inmunosupresores en las heridas

Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Finalidad del medicamento	Resultado	Conclusión
Ciclosporina 4-400 mg/kg/día <sup>48</sup>	Prednisolona 0,75 -75 mg/kg/día a		Tratar el pioderma gangrenoso	Velocidad de cicatrización (cm <sup>2</sup> /día)	No hay diferencias apreciables entre los fármacos
Tacrolimus sistémico 3 mg dos veces al día <sup>35</sup>	Sirolimus 10 mg diarios x 2 días y luego 5 mg diarios		Inmunosupresores tras el trasplante renal	Dehiscencia, acumulación de líquido, infección superficial o profunda, o celulitis	Las complicaciones de la herida fueron mayores con sirolimus que con tacrolimus
Everolimus para mantener una concentración en sangre total de 4-8 ng/ml y globulina antitimocítica dosis única de 3 mg/kg <sup>30</sup>	Everolimus para mantener una concentración en sangre total de 4-8ng/ml y Basiliximab 2 dosis de 20 mg los días 0, 4	Micofenolato Sódico 1440 mg diarios y Basiliximab 2 dosis de 20 mg los días 0, 4	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Efectos adversos en la cicatrización de heridas (por ejemplo, dehiscencia, infección en la cicatrización, hernia, acumulación de líquido, etc.)	La incidencia de acontecimientos adversos en la cicatrización de heridas fue menor en micofenolato sódico y basiliximab y mayor en everolimus y basiliximab
Basiliximab 2 dosis de 20 mg <sup>31</sup>	Globulina antitimocítica (3-5 mg/kg)		Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Infecciones de heridas	La incidencia de infecciones de la herida fue aproximadamente igual entre los dos grupos
Tacrolimus sistémico 3 mg dos veces al día y luego niveles valle objetivo <sup>36</sup>	Sirolimus 10 mg diarios x 2 días y luego 5 mg diarios		Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Complicaciones en la cicatrización de heridas	Tasa de complicaciones de la herida significativamente mayor en sirolimus
MMF 1000 mg cada 12 horas <sup>46</sup>	Sirolimus 15 mg postoperatorio, luego 5 mg/día con un objetivo de 10-20 ng/mL		Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Complicaciones en la cicatrización de heridas	La incidencia de complicaciones de la herida fue mucho mayor en sirolimus (43,2%) frente a MMF (2,4%)
Sirolimus 15 mg de carga seguido por 5 mg/día, MMF 1000 mg/día, Prednisona (dosis variadas) <sup>49</sup>	Ciclosporina A 6-8 mg/kg/día, MMF 1000 mg/día, Prednisona (dosis variadas)	Azatioprina 2-3 mg/kg/día, Ciclosporina A 6-8 mg/kg/día, Prednisona (dosis variadas)	Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Se considera que una herida ha cicatrizado si después de retirar todas las suturas/grapas hay piel/tejido intactos sin supuración (sólo en la zona quirúrgica primaria)	Las diferencias no fueron estadísticamente significativas al medir los problemas de cicatrización de las heridas
Dosis de everolimus para alcanzar una concentración valle de 3-8 ng/mL y reducir la exposición a CNI <sup>50</sup>	MPA 1440 mg/día y exposición estándar a CNI		Inmunosupresores tras un trasplante de riñón	Efectos adversos: acumulación de líquido, complicaciones de la herida o dolor de la herida	La incidencia de acontecimientos adversos en la cicatrización de heridas fue relativamente similar en ambos grupos
MMF 500-1000 mg/día <sup>47</sup>	Sirolimus 1-3 mg/día para alcanzar un valor valle de 5-10 ng/mL		Inmunosupresores tras un trasplante de corazón	Complicaciones en la cicatrización de la herida posquirúrgica o acumulación de líquido	La incidencia de complicaciones posquirúrgicas y de la herida quirúrgica profunda fue mucho mayor en sirolimus que en MMF

Tabla 2. Visión general de las indicaciones y los efectos sobre las heridas de diversos inmunosupresores

Clase de fármaco	Medicamento	Indicaciones	Efecto sobre las heridas
Corticosteroides	Múltiples incluyendo hidrocortisona y prednisona	Múltiples usos, incluidos los trasplantes, las enfermedades endocrinas y las enfermedades autoinmunes <sup>51</sup>	Es perjudicial para la cicatrización de heridas
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina	Trasplante de riñón <sup>52</sup> Enfermedades autoinmunes <sup>52</sup>	Desconocido, diferentes estudios demuestran resultados variados
	Tacrolimus sistémico	Trasplante de corazón, riñón, hígado <sup>53</sup> Enfermedades autoinmunes <sup>53</sup> Enfermedad dermatológica <sup>53</sup> Enfermedad inflamatoria intestinal <sup>53</sup>	Desconocido, diferentes estudios demuestran resultados variados
	Tacrolimus tópico	Dermatitis atópica <sup>17</sup> Enfermedades oculares <sup>53</sup>	Pruebas de baja calidad demuestran que el tacrolimus tópico es posiblemente beneficioso para la cicatrización de heridas
	Pimecrolimus	Dermatitis atópica <sup>17</sup>	No se han encontrado pruebas
Inhibidores mTOR	Sirolimus <sup>22</sup>	Trasplante de corazón <sup>54</sup> y riñón <sup>55</sup>	Es perjudicial para la cicatrización de heridas
	Everolimus <sup>22</sup>	Trasplante de riñón, corazón e hígado <sup>56</sup> Tratamiento del cáncer <sup>57</sup>	Es perjudicial para la cicatrización de heridas
Anticuerpos monoclonales	Muromonab-CD3 <sup>22</sup>	Trasplante de hígado, corazón y riñón <sup>58</sup>	No se han encontrado pruebas
	Daclizumab (Zenapax) <sup>22</sup>	Trasplante de hígado, corazón, riñón y pulmón <sup>59</sup> Esclerosis múltiple <sup>59</sup>	No se han encontrado pruebas
	Basiliximab (Simulect) <sup>22</sup>	Trasplante de hígado, corazón, riñón y pulmón <sup>60</sup> Enfermedades autoinmunes <sup>60</sup>	No se han encontrado pruebas
	Infliximab (Remicade) <sup>22</sup>	Enfermedad inflamatoria intestinal <sup>61</sup>	Desconocido, diferentes estudios demuestran resultados variados
Anticuerpos policlonales	Adalimumab (Humira) <sup>22</sup>	Enfermedades autoinmunes como artritis, enfermedad de Crohn, psoriasis <sup>62</sup>	No hay pruebas suficientes para concluir
	Globulina antitimocítica <sup>22</sup> Rho (D) Inmunoglobulina <sup>22</sup>	Trasplante de riñón <sup>22</sup> Enfermedad Rh <sup>22</sup>	No hay pruebas suficientes para concluir No se han encontrado pruebas
Agentes antiproliferativos	MMF <sup>2</sup>	Trasplantes de corazón, riñón y pulmón <sup>3,40</sup>	No hay pruebas suficientes para concluir
	MPS <sup>2</sup>	Trasplantes de riñón <sup>40</sup>	No hay pruebas suficientes para concluir
	Azatioprina <sup>2</sup>	Trasplante de riñón <sup>22</sup> Enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple <sup>22,41</sup> Afecciones dermatológicas <sup>63</sup>	No se han encontrado pruebas

\*Para los corticosteroides, los resultados de la búsqueda incluyeron artículos de 1980 a 2021

prospectivo de cohortes entre pacientes con artritis reumatoide sometidos a cirugía ortopédica demostró que no había un mayor riesgo de infecciones de la herida quirúrgica ni de complicaciones de la cicatrización en los pacientes que recibían infliximab en comparación con el tratamiento convencional.<sup>23</sup> Además, un caso clínico afirma que el infliximab tópico fue útil para cicatrizar úlceras de la pierna resistentes al tratamiento estándar, lo que sugiere que la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa es útil para la cicatrización de heridas.<sup>24</sup> Se llegó a conclusiones similares en un caso clínico de tratamiento del pioderma gangrenoso con infliximab, que produjo una mejoría de la úlcera.<sup>25</sup> Se demostró que la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa estaba asociada a la cicatrización de heridas en úlceras venosas de la pierna mediante el uso de adalimumab por vía sistémica.<sup>26</sup> Sin embargo, en otro estudio se utilizó infliximab en heridas abdominales de ratas y se demostró que la resistencia a la tracción era significativamente inferior

en las heridas de las ratas a las que se había administrado infliximab en comparación con las de control.<sup>27</sup> En general, la escasa bibliografía sobre el tema hasta la fecha sugiere que los resultados clínicos hasta el momento son favorables en cuanto a la cicatrización de las heridas.

### Anticuerpos policlonales

Los anticuerpos policlonales (pAb) son muy similares a los mAb en cuanto a su función, con un mecanismo de acción ligeramente distinto.<sup>28,29</sup> A diferencia de los mAb, un grupo de anticuerpos policlonales se crea a partir de muchas líneas diferentes de células B y, dentro del grupo, diferentes pAb se unen a diferentes epitopos de un antígeno. Por el contrario, los mAb proceden de una única línea de células B y sólo pueden unirse a un antígeno.<sup>28,29</sup> Existen dos pAb principales: La globulina antitimocítica y la inmunoglobulina Rho (D).<sup>22</sup> La globulina antitimocítica, también conocida como globulina antitimocítica humana, se utiliza con mayor frecuencia como

inmunosupresor tras el trasplante de riñón y actúa uniéndose a diversos linfocitos y reduciendo el número de linfocitos T del organismo.<sup>22</sup> La inmunoglobulina Rho (D) se utiliza en embarazos en los que la madre es Rh- y el feto Rh+ y, básicamente, detiene la formación de anticuerpos anti Rh+ en la madre.<sup>22</sup>

Se han encontrado pocos estudios que analicen los efectos de los pAb en la cicatrización de heridas. Dos estudios esbozaron los efectos de la globulina antitimocítica y el basiliximab. El primer estudio en pacientes con trasplante renal, en el que se combinaron ambos fármacos con everolimus, mostró tasas más elevadas de efectos adversos en la cicatrización de heridas en Basiliximab.<sup>30</sup> El segundo estudio demostró que la incidencia de infecciones de heridas era igual en pacientes que tomaban basiliximab frente a globulina antitimocítica tras un trasplante renal.<sup>31</sup> Dado que los glóbulos blancos desempeñan un papel clave en la cicatrización de heridas mediante la secreción de las citocinas necesarias y la prevención de infecciones,<sup>32</sup> sería razonable plantear la hipótesis de que la globulina antitimocítica afectará a la cicatrización de heridas, ya que reduce el número de glóbulos blancos, así como sus mecanismos reguladores.

### Inhibidores mTOR

Los inhibidores del blanco farmacodinámico de la rapamicina (mTOR) son fármacos inmunosupresores que actúan interactuando con proteínas en vías de señalización complejas para impedir que las células pasen a la fase S del ciclo celular y, por tanto, suprimiendo la proliferación.<sup>3,22</sup> La mTOR se dirige predominantemente a las células T, pero también puede afectar a las células B.<sup>3</sup> Curiosamente, la mTOR puede provocar un aumento de la producción de ciertas citocinas inflamatorias, como la interleucina-6, y disminuir la producción de interleucina-10, una citocina antiinflamatoria.<sup>3</sup> Existen dos inhibidores principales de mTOR: sirolimus y everolimus.<sup>3,22</sup> En general, los inhibidores de mTOR tienen diversas aplicaciones, incluida la terapia contra el cáncer.<sup>3,22</sup> Como inmunosupresor, se utilizan después de los trasplantes.<sup>3,22</sup> Se ha demostrado que everolimus inhibe la proliferación de fibroblastos en modelos *in vitro*<sup>33</sup>, lo que sugiere que everolimus podría tener consecuencias negativas para la cicatrización de heridas, ya que los fibroblastos son esenciales para crear una matriz extracelular y crear un marco para otras células.<sup>34</sup> En un estudio en el que se comparaban el sirolimus y el tacrolimus sistémico, el sirolimus presentaba una tasa de complicaciones de la herida del 47%, mientras que el tacrolimus sólo alcanzaba el 8%.<sup>35</sup> Esto concuerda con otro estudio de Larson et al en el que se demostraron mayores complicaciones de la herida con sirolimus que con tacrolimus.<sup>36</sup> Curiosamente, los pacientes obesos que recibían sirolimus presentaban tasas muy elevadas de complicaciones de la herida, por lo que el estudio excluyó a todos los pacientes obesos.<sup>36</sup> En consonancia con hallazgos anteriores, un estudio en ratas demostró que el aumento de las dosis de sirolimus disminuye la resistencia de la herida, y los autores plantean la hipótesis de que este efecto puede deberse a niveles más bajos de VEGF y óxido nítrico en ratas que reciben dosis más altas de sirolimus.<sup>37</sup> En una revisión, los autores llegaron a la conclusión de que los inhibidores de mTOR son perjudiciales para la cicatrización de heridas en dosis altas, pero parecen tener un efecto neutro en dosis bajas.<sup>38</sup> Dadas las preocupaciones iniciales sobre los inhibidores de mTOR y la cicatrización de heridas, los regímenes que utilizan estos agentes inmunosupresores han evolucionado con dosis más bajas de inhibidores de mTOR y terapia combinada. En

el amplio ensayo de control aleatorizado TRANSFORM, los investigadores compararon everolimus más dosis reducida de CNl con ácido micofenólico más dosis estándar de CNl (tratamiento estándar) en pacientes con trasplante renal y demostraron que los acontecimientos adversos relacionados con las heridas no eran estadísticamente diferentes (20,6% frente a 17,3%; RR 1,19; CI del 95%: 0,99 a 1,43).<sup>39</sup> Una limitación de este estudio fue la estrecha monitorización de las concentraciones de everolimus y las dificultades para alcanzar las concentraciones plasmáticas objetivo  $C_0$  entre 3 y 8 ng/mL.<sup>39</sup> En general, la revisión de la bibliografía actual sugiere que los inhibidores de mTOR tienen un efecto perjudicial sobre la cicatrización de heridas, especialmente a dosis más altas, y que la mejora de los regímenes de dosificación puede disminuir o mitigar este riesgo.

### Agentes antiproliferativos

Existen tres agentes antiproliferativos utilizados regularmente: Micofenolato mofetilo (MMF) y Micofenolato sódico (MPS) (ambos inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH)) y azatioprina.<sup>2,40</sup> Los inhibidores de la IMPDH tienen un efecto similar a los inhibidores de mTOR en cuanto a su mecanismo de inmunosupresión. En el organismo, el MMF y el MPS se convierten en ácido micofenólico, que bloquea una parte de una vía crucial para la síntesis del ADN, con el fin de disminuir la proliferación de linfocitos T y células B.<sup>2,5,40</sup> El MMF se utiliza por su efecto inmunosupresor en los trasplantes de corazón, riñón y pulmón.<sup>3,40</sup> El MPS se utiliza en los trasplantes de riñón.<sup>40</sup> La azatioprina se utiliza como fármaco inmunosupresor en los trasplantes de riñón y las enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple.<sup>22,41</sup> En el organismo, la azatioprina reacciona con el glutatión y se convierte en 6-mercaptopurina, tras lo cual se generan metabolitos adicionales que, en última instancia, bloquean la síntesis de purinas y la estimulación de las células T.<sup>3,22</sup>

Cuando un estudio comparó dos dosis diferentes de MMF en receptores de trasplante de riñón, la incidencia de heridas que requirieron intervención quirúrgica no fue significativamente diferente, de forma similar para las heridas tratadas con cuidados locales.<sup>42</sup> Basándonos en la revisión de los títulos de los artículos como parte de nuestra búsqueda, no se encontraron estudios relativos al efecto único de la azatioprina sobre la cicatrización de heridas externas en humanos. Cuando se comparó la azatioprina con un placebo en un estudio con ratas, las heridas de las ratas que tomaban azatioprina tardaron más en cicatrizar que las que tomaban el placebo, lo que sugiere que la azatioprina puede tener efectos perjudiciales sobre la cicatrización de las heridas, pero no está claro hasta qué punto afectaría a los seres humanos.<sup>43</sup>

### Antimetabolitos

El metotrexato es un agente inmunosupresor antagonista del folato de uso común, con indicaciones en muchos trastornos reumatológicos. También tiene actividad antineoplásica en dosis más elevadas. Tras su absorción, entra en la célula y se convierte en poliglutamatos de metotrexato, donde compite por la dihidrofolato reductasa, impidiendo así la transformación del ácido fólico para su uso en la construcción de ácidos nucleicos.<sup>6</sup> Al igual que otros agentes descritos, existen estudios experimentales en animales con estudios *in vitro* que sugieren una alteración en la cicatrización de heridas, pero estos efectos no se han confirmado en estudios clínicos, especialmente en heridas posquirúrgicas.<sup>6</sup> Por lo tanto, se



recomienda continuar con este fármaco en el postoperatorio.

### Corticosteroides/Glucocorticoides

Los glucocorticoides impiden la formación de sustancias químicas inflamatorias como las citocinas, las moléculas de adhesión celular y los factores del complemento.<sup>3</sup> Al inhibir la formación de interleucina-2, los glucocorticoides también impiden la proliferación y activación de las células T.<sup>22</sup> También perjudican a los monocitos y las células B.<sup>3,22</sup> Los glucocorticoides fueron los primeros fármacos antirrechazo que se crearon, pero con el paso del tiempo se ha producido un movimiento para eliminarlos gradualmente debido a sus graves efectos secundarios.<sup>3,22</sup> Existe consenso en que los glucocorticoides son muy perjudiciales para la cicatrización de heridas, ya que interfieren en muchas fases clave de la cicatrización de heridas, como la deposición y síntesis de colágeno, la angiogénesis, la proliferación de fibroblastos, los factores de crecimiento y la fagocitosis, entre otras.<sup>2,3,44,45</sup>

### Consideraciones prácticas para los profesionales sanitarios

Las personas con sistemas inmunitarios comprometidos (debido a medicamentos, comorbilidades o edad extrema) requieren consideraciones adicionales para el tratamiento de las heridas crónicas. Por lo que respecta específicamente a los medicamentos inmunosupresores, los profesionales sanitarios deben elaborar un historial minucioso no sólo de los medicamentos y la dosificación (incluidos los cambios de dosificación), sino también de las afecciones subyacentes que requieren estos medicamentos (por ejemplo, trastornos autoinmunitarios, trasplante de órganos). Dado que muchos medicamentos inmunosupresores pueden perjudicar la cicatrización de las heridas, es fundamental que los profesionales sanitarios evalúen el potencial de cicatrización desde el principio para establecer y gestionar las expectativas de los pacientes. La derivación precoz a especialistas médicos o quirúrgicos para ayudar con el cuidado de las heridas y un enfoque basado en el equipo serán esenciales dada la mayor complejidad de estas personas. En algunos casos en los que las heridas no cicatrizan, puede ser necesario establecer objetivos alternativos para el cuidado de la herida (por ejemplo, mantenimiento o no cicatrizable) si no se pueden reducir las dosis de inmunosupresores (suponiendo que esté contribuyendo a una mala cicatrización) y debe hacerse en consulta con sus profesionales de atención primaria o especializada. A medida que las personas y poblaciones con comorbilidades vivan más tiempo, el cuidado de personas con heridas crónicas bajo medicación inmunosupresora será cada vez más frecuente y debe ser reconocido precozmente por los clínicos encargados del cuidado de heridas.

### DISCUSION

Con los continuos avances de la medicina, ha aumentado la necesidad de inmunosupresión en el contexto de los trasplantes, las enfermedades autoinmunes y los tumores malignos. En nuestra revisión, destacamos la pobreza de estudios sólidos en este campo y resaltamos los efectos mixtos de diversas inmunosupresiones sobre la cicatrización de heridas. Existen pruebas de alta calidad con respecto a los efectos nocivos del tratamiento con glucocorticoides, así como del tratamiento con mTOR, en particular sirolimus, sobre la cicatrización de heridas. Además, cuando 4 estudios compararon sirolimus con MMF o tacrolimus sistémico, todos los estudios demostraron que sirolimus se asociaba con una mayor incidencia de complicaciones de la herida.<sup>35,36,46,47</sup>

La bibliografía sobre agentes como los CNI sistémicos es contradictoria, ya que algunos sugieren efectos adversos sobre las heridas y otros sugieren beneficios, por lo que es necesario realizar estudios adicionales centrados directamente en esta cuestión. Los CNI tópicos más recientes han mostrado escasa repercusión en la cicatrización retardada de las heridas y, en algunos casos, beneficios, pero se justifica una investigación adicional para su uso directo en heridas crónicas. Resulta tranquilizador que los agentes antiproliferativos, los antimetabolitos y los antibióticos monoclonales más recientes no hayan mostrado señales de disminución de la cicatrización. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales dada la escasez de pruebas sobre la cicatrización de heridas en la terapia con mAB. En general, nuestra revisión halló que las pruebas en esta área son anticuadas, con conclusiones variables en torno a los efectos del inmunosupresor sobre la cicatrización de heridas. Además, encontramos pocas pruebas en seres humanos. En general, cuando se prescriben inmunosupresores tras un trasplante para prevenir el rechazo, los pacientes toman más de un fármaco para prevenirlo eficazmente. Por lo tanto, la realización de estudios en humanos que evalúen los efectos de fármacos individuales de forma aislada plantea dificultades.

Al no haber realizado una revisión sistemática, es posible que se hayan excluido algunos artículos. Identificamos algunas revisiones clave antes de realizar la búsqueda y nos aseguramos de que estuvieran presentes en la búsqueda como una forma de validación. Además, dada la escasez de bibliografía en este ámbito, especialmente en lo que se refiere al cuidado de heridas, una revisión narrativa añade valor para educar y aumentar la concienciación cuando se trabaja con personas que toman estos medicamentos.

Con la creciente necesidad de inmunosupresión, es fundamental realizar más estudios en este campo. En el futuro habrá que realizar más estudios en animales con nuevas clases de inmunosupresores para identificar posibles vías de retraso en la cicatrización de las heridas y posibles formas de mitigar esos efectos. Además, se necesitan más estudios de alta calidad para evaluar tanto las inmunoterapias individuales como las combinadas, a fin de comprender mejor los riesgos y el modo en que los distintos inmunosupresores pueden influir en la cicatrización de las heridas. Para explorar los inmunosupresores como tratamiento potencial de las heridas crónicas o complejas, es importante que los futuros estudios se realicen a mayor escala y controlen los factores clínicos de confusión, por ejemplo mediante ensayos controlados aleatorizados.

### CONCLUSIONES

En conclusión, los inmunosupresores varían de posiblemente beneficiosos a realmente nocivos en la cicatrización de heridas. Aunque hay pocas pruebas concluyentes en este campo, merece la pena explorar los efectos de los inmunosupresores en la cicatrización de heridas para adaptar mejor la inmunosupresión a los pacientes con riesgo de sufrir heridas crónicas que no cicatrizan o que las padecen. Como dato tranquilizador, nuestros hallazgos sugieren que no todos los inmunosupresores son perjudiciales y que algunos pueden ser beneficiosos para el tratamiento de heridas cuando las terapias convencionales han fracasado, lo que abre la posibilidad de una nueva opción terapéutica para las heridas.

### AGRADECIMIENTOS

Programa de verano para jóvenes investigadores de la

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación por este estudio.

## REFERENCIAS

1. Fireman M, DiMartini AF, Armstrong SC, Cozza KL. Immunosuppressants. *Psychosomatics*. 2004;45(4). doi:10.1176/appi.psy.45.4.354
2. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1). doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.012
3. Weltz A, Scalea J, Popescu M, Xu J, Bromberg JS. Mechanisms of Immunosuppressive Drugs. In: *Kidney Transplantation*. Springer New York; 2014. doi:10.1007/978-1-4939-0342-9\_12
4. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive Agents: Effects on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(4). doi:10.1016/j.ecl.2007.07.003
5. Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;127. doi:10.1016/j.jpba.2016.01.059
6. Pountos I, Giannoudis P V. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(5):535-545. doi:10.1080/14740338.2017.1310839
7. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus Does Not Affect Early Wound Healing in a Rodent Model of Bowel Anastomoses and Abdominal Wall Closure. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076348
8. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later, Can't Live Without .... *The Journal of Immunology*. 2013;191(12). doi:10.4049/jimmunol.1390055
9. Safarani OA, Patel J. *Calcineurin Inhibitors*. StatPearls Publishing; 2021.
10. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus Does Not Affect Early Wound Healing in a Rodent Model of Bowel Anastomoses and Abdominal Wall Closure. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076348
11. Schäffer MR, Fuchs N, Proksch B, Bongartz M, Beiter T, Becker HD. TACROLIMUS IMPAIRS WOUND HEALING. *Transplantation*. 1998;65(6). doi:10.1097/00007890-199803270-00008
12. The Effect of Tacrolimus on Lower Extremity Ulcers: A Case Study and Review of the Literature. *Wound Manag Prev*. 2008;54(4).
13. Nemlander A, Ahonen J, Wiktorowicz K, et al. Effect of Cyclosporine on Wound Healing An Analysis With Viscous Cellulose Sponges. *Transplantation*. 1983;36(1):1-5.
14. Petri J, Schurk S, Gebauer S, Hausteiner U. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. *European Journal of Dermatology*. 1998;8(2):104-113.
15. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(6). doi:10.1016/S0022-5223(19)37469-0
16. Sussman G. The use of topical calcineurin inhibitors in chronic wound management. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*. 2000;26(3):140-145.
17. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-598.
18. Lyon C, Stapleton M, Smith A, Mendelsohn S, Beck M, Griffiths C. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Journal of Dermatological Treatment*. 2001;12(1). doi:10.1080/095466301750163518
19. Ginocchio L, Draghi L, Darvishian F, Ross FL. Refractory Ulcerated Necrobiosis Lipoidica: Closure of a Difficult Wound with Topical Tacrolimus. *Adv Skin Wound Care*. 2017;30(10). doi:10.1097/01.ASW.0000521867.98577.a5
20. Mackelfresh J, Soon S, Arbiser JL. Combination Therapy of Doxycycline and Topical Tacrolimus for Venous Ulcers. *JAMA Dermatol*. 2005;141(11). doi:10.1001/archderm.141.11.1476
21. Namkoong S, Chung J, Yoo J, et al. Topical tacrolimus does not negatively impact acute skin wound healing. *Exp Dermatol*. 2013;22(5). doi:10.1111/exd.12131
22. Khan MM. *Immunopharmacology*. Springer US; 2008. doi:10.1007/978-0-387-77976-8
23. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and Healing Complications after Elective Orthopaedic Foot and Ankle Surgery during Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibition Therapy. *Foot Ankle Int*. 2004;25(5). doi:10.1177/107110070402500510
24. Streit M, Belezny Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor-alpha antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J*. 2006;3(3). doi:10.1111/j.1742-481X.2006.00233.x
25. Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australasian Journal of Dermatology*. 2007;48(2). doi:10.1111/j.1440-0960.2007.00344.x
26. Fox JD, Baquerizo-Nole KL, Keegan BR, et al. Adalimumab treatment leads to reduction of tissue tumor necrosis factor-alpha correlated with venous leg ulcer improvement: a pilot study. *Int Wound J*. 2016;13(5). doi:10.1111/iwj.12497
27. Lopes JV, Freitas LAM de, Marques RD, Bocca AL, Sousa JB de, Oliveira PG de. Analysis of the tensile strength on the healing of the abdominal wall of rats treated with infliximab. *Acta Cir Bras*. 2008;23(5). doi:10.1590/S0102-86502008000500009
28. Larrañaga MD, Lewis S, Richard J, Robert A, eds. *Polyclonal Antibodies*. In: *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 16th ed. Wiley; 2016.
29. Johnson M. *Monoclonal Antibodies*. In: Longe JL, ed. *Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health*. 4th ed. Credo Reference; 2018.
30. Ueno P, Felipe C, Ferreira A, et al. Wound Healing Complications in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus. *Transplantation*. 2017;101(4). doi:10.1097/TP.0000000000001392
31. Patel S, Pankewycz O, Kohli R, et al. Obesity in Renal Transplantation: The Role of Induction Therapy on Long-Term Outcomes. *Transplant Proc*. 2011;43(2). doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.040
32. Kordestani SS. *Atlas of Wound Healing*. (Abyaneh S, Fayyazbakhsh, eds.) Elsevier; 2019.
33. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation*. 2004;77(2). doi:10.1097/01.TP.0000101822.50960.AB
34. P. B. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care*. 2013;22(8). doi:10.12968/jowc.2013.22.8.407
35. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al. Wound-Healing Complications After Kidney Transplantation: A Prospective, Randomized Comparison Of Sirolimus And Tacrolimus. *Transplantation*. 2004;77(10). doi:10.1097/01.TP.0000123082.31092.53
36. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete Avoidance of

- Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation: A Randomized Trial Comparing Sirolimus and Tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(3). doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01177.x
37. Schäffer M, Schier R, Napirei M, Michalski S, Traska T, Viebahn R. Sirolimus impairs wound healing. *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(3). doi:10.1007/s00423-007-0174-5
  38. Nashan B, Citterio F. Wound Healing Complications and the Use of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2012;94(6). doi:10.1097/TP.0b013e3182551021
  39. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: Insights from the 24 month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf*. Published online 2020:1339-1348. doi:10.1080/14740338.2020.1792441
  40. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(1). doi:10.2165/00003088-200746010-00002
  41. Casetta I, Luliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online October 17, 2007. doi:10.1002/14651858.CD003982.pub2
  42. Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, et al. The Effect of 2-Gram Versus 1-Gram Concentration Controlled Mycophenolate Mofetil on Renal Transplant Outcomes Using Sirolimus-Based Calcineurin Inhibitor Drug-Free Immunosuppression. *Transplantation*. 2005;79(8). doi:10.1097/01.TP.0000155430.52845.51
  43. Ginestal R, Pérez-Köhler B, Pérez-López P, et al. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound Repair and Regeneration*. 2019;27(1). doi:10.1111/wrr.12685
  44. Wicke C. Effects of Steroids and Retinoids on Wound Healing. *Archives of Surgery*. 2000;135(11). doi:10.1001/archsurg.135.11.1265
  45. Anstead G. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 1998;11(6):277-285.
  46. Valente JF, Hricik D, Weigel K, et al. Comparison of Sirolimus vs. Mycophenolate Mofetil on Surgical Complications and Wound Healing in Adult Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(9). doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00185.x
  47. Kuppahally S, Al-Khalidi A, Weisshaar D, et al. Wound Healing Complications with De Novo Sirolimus Versus Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Cardiac Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(5p1). doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01282.x
  48. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350(jun 12 3). doi:10.1136/bmj.h2958
  49. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, et al. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(12). doi:10.1097/01.TP.0000093502.26208.42
  50. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: insights from the 24-month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(10). doi:10.1080/14740338.2020.1792441
  51. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthopaedic Nursing*. 2019;38(5):336-339. doi:10.1097/NOR.0000000000000595
  52. Ponticelli C. Cyclosporine: From Renal Transplantation to Autoimmune Diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051(1):551-558. doi:10.1196/annals.1361.099
  53. Akar Y, Yucel G, Durukan AH, Yucel I, Arici G. Laboratory Science. Systemic toxicity of tacrolimus given by various routes and the response to dose reduction. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(1):53-59. doi:10.1111/j.1442-9071.2005.00942.x
  54. Kurian K, Addisu A. Sirolimus: A Novel Immunosuppressive Drug in Heart Transplantation. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2009;4(3):187-191. doi:10.2174/157489009789152294
  55. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc*. 2003;35(3):S7-S14. doi:10.1016/S0041-1345(03)00211-2
  56. van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation. *Transplant Rev*. 2017;31(3):151-157. doi:10.1016/j.trre.2017.02.007
  57. Falkowski S, Woillard JB. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus in Oncology: Evidences and Perspectives. *Ther Drug Monit*. 2019;41(5):568-574. doi:10.1097/FTD.0000000000000628
  58. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*; 2020.
  59. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*; 2017. Accessed February 10, 2022. <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.lib.ucalgary.ca/books/NBK548018/>
  60. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*; 2017. Accessed February 10, 2022. <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.lib.ucalgary.ca/books/NBK548587/>
  61. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):806-815. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv096
  62. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244-279. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
  63. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):731-736. doi:10.1016/j.abd.2020.05.003