

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñero
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Alberto Allievi
Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Kumiko Eiguchi
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Gustavo Nasswetter
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 5 – Número 13 – Mayo 2020

DERMATOSIS INFLAMATORIAS

1. Recomendaciones sobre terapias inmunosupresores en dermatología dentro de la pandemia por COVID-19. Revisión de la literatura
Gabriel Magariños.

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

7. Marcadores pronósticos en el desarrollo de linfoma en el síndrome de Sjögren primarios
Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casal.

ENFERMEDAD INTERSTICIAL DIFUSA SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDEA

18. Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea
Horacio Matias Castro, Joaquin Maritano Furcada, Valeria Scaglioni, Cecilia Fernández, Francisco Paulin.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

29. Inmunopatogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales
Renata Curciarello, Cecilia Muglia, Paula Chavero, Guillermo Docena



EN ARTRITIS REUMATOIDEA DE MODERADA A SEVERA

**LIBERE A SUS PACIENTES
DEL CURSO DESTRUCTIVO DE LA AR
DE RÁPIDA PROGRESIÓN¹⁻³**

Ahora también aprobado en ARTRITIS PSORIÁSICA²



Orencia® (abatacept) es una especialidad medicinal registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N° 53.470

Referencias:

1. Schiff M., Weinblatt M.E., Valente R., van der Heijde D., Citera G., Elegbe A., et al., Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial, Ann Rheum Dis, 2014; 73(1): 86-94.
2. ORENCIA®, Prospecto de Prescripción Vigente.
3. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.C., et al., Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors, Ann Rheum Dis, 2009; 68 (12): 1870-1877.



Bristol-Myers Squibb

427AR19PR00615-01

Para mayor información acerca de nuestros productos sírvase contactar al departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires
Tel.: 0800 666 1179 / email: infomedicalatam@bms.com / www.b-ms.com.ar



Escanee el código
para acceder al
prospecto o ingrese a
<http://scn.my/Orencia>

Múltiples enfermedades inmunomediadas comparten un factor común: el TNF alfa ¹

HUMIRA[®] está aprobado para controlar la inflamación en

16 indicaciones, más que cualquier otro biológico disponible ^{2,3}



* Uveítis no infecciosa no anterior.

Referencias

- 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.
- Humira Ped DI-2018-1485-APN-ANMAT#MS. Humira AC 20 DI-2018-2043-APN-ANMAT#MSYDS. Humira AC 40 DI-2018-929-APN-ANMAT#MSYDS. Humira AC 80 DI-2018-918-APN-ANMAT#MSYDS. 3. AbbVie Data on File.

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

Doctor en Medicina (UNLP).
Especialista Consultor en Reumatología.
Profesor de Reumatología (UNLP).
Maestro de la Reumatología Argentina SAR.

Juan José Scali

Médico Reumatólogo / Osteólogo.
Maestro de la Reumatología Argentina.
Ex Jefe Unidad de Reumatología del H. G. A. C. G. Durand.
Codirector del Curso Superior
de Especialización de Reumatología.
SAR-UBA. Facultad de Medicina de Buenos Aires.

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

Médico de Planta y Subjefe de la Sección Reumatología,
Servicio de Clínica Médica. Médico Sección Diagnóstico por
Imágenes, Ecografía músculo-esquelética en enfermeda-
des reumáticas. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina
de Reumatología (SAR) y del Comité Científico.

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñero – Editor

Profesor de Medicina. Universidad de
Buenos Aires (UBA), Argentina.
Chair, Assembly of International Governors,
American College of Cardiology

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova
Hospital de Clínicas José de San Martín

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
Dermatopatólogo del Hospital
Británico de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria
Becaria adjunta en Psoriasis
Hospital de Infecciosas F. J. Muñoz

Geraldina Rodríguez Rivello

Hospital Prof. Alejandro Posadas.
El Palomar. Pcia. de Buenos Aires.
Hospital San Juan de Dios.
Ramos Mejía. Pcia. de Buenos Aires.

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

María M. Katsicas – Editora

Médica Reumatóloga
Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolin

Servicio de Inmunología.
Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza.

Alejandra Lampugnani

Departamento de Inmunología.
Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan.

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

Médica Especialista en Reumatología/Medicina
Interna/Medicina Legal. Staff Hospital Alemán de
Buenos Aires.

María Josefina Molina

Médica Especialista en Reumatología.
Clínica A.M.E.B.P.B.A.

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

Especialista Universitario en Neumonología
Ex-subdirector de la Carrera de Médicos
Especialistas en Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.
Presidente de la Sociedad Argentina
de Neumonología - AMA.

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de Tisioneumonología
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.
Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñoz.
Docente Adscripta Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

Médico Especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología.
Subdirector de la carrera de Especialista
en Alergia e Inmunología.
AAIBA Ministerio de Salud de la Nación.
Secretario General de Asociación de Asma Alergia e
Inmunología Buenos Aires (AAIBA).

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen – Editor

Médico Oftalmólogo
Subjefe de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Jefe de la Sección de Uveítis.
Hospital Universitario Austral.

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

Médica Oftalmóloga.
Médica de planta de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Soledad Ormaechea

Médica Oftalmóloga.
Hospital Universitario Austral.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Fellowship de Uveítis en el
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Inmunooncología

Sergio M. Daniele – Editor

Médico Especialista en Oncología. UBA.
Jefe de Sala de Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo (UBA).
Coordinador de la Especialidad de Oncología.
Clínica Breast. La Plata.

Oscar R. De Cristóforo – Editor

Dóctor en Medicina (UBA).
Médico Especialista en Oncología.
Docente Autorizado Facultad de Medicina. UBA.
Jefe de Departamento Instituto de Oncología
Ángel H. Roffo (UBA).

Secretaría de Redacción

Ana Laura Carlini

Médica Oncóloga
Hospital Italiano de La Plata
Clínica Breast. La Plata.
Ayudante diplomada.
Cátedra Medicina Interna F. UNLP.

Ezequiel Pérez

Médico Oncólogo Clínico.
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Javier Serer Ripoll

Jefe de Residentes Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

MÁS ALLÁ DEL TRATAMIENTO HABITUAL¹

olumiant®
(baricitinib)
comprimidos recubiertos

DOLOR



Mejoría del dolor estadísticamente significativa vs. adalimumab + MTX desde la 2ª semana (VAS 0-100)¹

FUNCIÓN FÍSICA



Función física mejorada (HAQ-DI) vs. adalimumab + MTX²

FATIGA



Mejoría significativa en fatiga (FACIT-F)³

RIGIDEZ MATUTINA DE LAS ARTICULACIONES



Mejoría significativa en la rigidez matutina (diario del paciente)¹

Referencias: 1. Prospecto resumido Olumiant®. 2. Taylor P, Keystone E, Van Der Heijde D, et al. *N Engl J Med* 2017; 376:652-62 (Supplementary appendix). 3. Keystone EC, Taylor PC, Tanaka Y, et al. Abstract No. THU0609. EULAR 2016. London, England.

OLUMIANT® BARICITINIB comprimidos recubiertos 2 mg y 4 mg. INDICACIONES: OLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. OLUMIANT se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. OLUMIANT se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes >75 años de edad, pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis. **Insuficiencia renal:** La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. **Insuficiencia hepática:** No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** No se recomienda el uso de OLUMIANT en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min o con insuficiencia hepática severa. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLUMIANT en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos. Infecciones: Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLUMIANT. No se debe administrar OLUMIANT a pacientes con TBC activa. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN <1 x 10⁶ células/L, un RAL <0,5 x 10⁶ células/L o hemoglobina <8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente. En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes > 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio. Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con OLUMIANT o inmediatamente antes de comenzar el mismo. En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre con respuesta a la terapia con estatinas. En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) y >10 x límite superior normal (LSN). El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. OLUMIANT se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. OLUMIANT está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. OLUMIANT no se debe utilizar durante la lactancia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. No se ha estudiado la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. **REACCIONES ADVERSAS:** náuseas, infecciones, elevación de los niveles de transaminasas, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, CPK. En los ensayos controlados se observaron casos de trombocitosis y neutropenia. **PRESENTACIONES:** OLUMIANT comprimidos recubiertos de 2 mg y 4 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 28 comprimidos recubiertos. **Información completa para prescribir incluida en monografía de producto distribuida por nuestros Representantes de Venta.**

Comité Asesor Editorial

Antonio Catalán Pellet. Especialista en Clínica Médica, Reumatología y Medicina Legal. Jefe del Departamento de Medicina H.G.A. Bernardino Rivadavia. Director de la Carrera de la Especialidad en Reumatología-SAR. Profesor de Reumatología Pre-Grado Universidad del Salvador. Posgrado: Uba, Universidad del Salvador y UCA.

Gustavo Citera. Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, CABA

Horacio di Fonzo. Profesor Regular Adjunto de Medicina. UBA. Profesor Adjunto a cargo de la 1era Cátedra de Medicina. Hospital de Clínicas. José de San Martín. UBA. Jefe de División. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Director de la Carrera de Especialista en Medicina Interna. Hospital de Clínicas. UBA

Kumiko Eiguchi. Médica Inmunóloga. Profesora Consulta de Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología. UBA. Ex Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

José A. Maldonado Cocco. Doctor en Medicina. Profesor Consulto de Reumatología.

Pablo Mannucci Walter. Especialista en Inmunología y Reumatología. Médico de planta del Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología del Hospital Alemán. Director Médico del Centro Médico Aprillus. Vocal titular de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunología.

Marcelo Melero. Doctor en Medicina. Profesor Consulto Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Carlos Mosca. Médico Consulto Honorario. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Adjunto Consulto de Neumología. UBA.

Gustavo Nasswetter. Director de la carrera de Medicina Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA.

Domingo Palmiero. Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumología UBA y USAL

Juan E. Perea. Doctor de la UBA. Profesor Consulto Titular de Medicina. Facultad de Medicina. UBA.

Eduardo A. Rodríguez. Doctor en Medicina. Jefe de Dermatología del H.G.A. Dr. Juan A. Fernández. Profesor titular de Dermatología USAL-UCES.

Enrique R. Soriano. Jefe Sección Reumatología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Comité Asesor Científico Local

Alberto Allievi. Profesor Emérito de Medicina. Universidad del Salvador. Director Curso de Enfermedades Autoinmunes. SAR

María T. Apaz. Servicio de Reumatología. Clínica Reina Fabiola. Univ. Católica de Córdoba. Córdoba.

Cristina Battagliotti. Reumatóloga. Jefa de Reumatología del Hosp. de Niños Dr. Orlando Alassia. Santa Fe.

Verónica Bellomio. Reumatóloga. Hosp. Ángel C. Padilla. Tucumán.

Eleonora Bresan. División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín

Emilio Buschiazio. Médico de Planta Reumatología. Hosp. Sr. del Milagro. Salta.

Gustavo Casado. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central. Director de la Carrera de Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA. CABA.

Luciana Casalla. Reumatóloga. Hosp. Nacional A. Posadas. El Palomar. Buenos Aires.

Santiago Catalán Pellet. Reumatólogo. Hosp. Municipal Rubén Miravalles. Lincoln.

Federico Ceccato Garay. Reumatólogo. Centro Médico Sur. Esperanza. Santa Fe.

María A. Cusa. Reumatóloga. Instituto Reumatológico Integral. San Fernando. Buenos Aires.

Diana Dubinky. Subjefa de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Coordinadora del Servicio de Reumatología. Sanatorio Güemes. CABA.

Graciela Espada. Jefa del Servicio de Reumatología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.

Mercedes García. Jefa de Servicio de Reumatología del HIGA San Martín de La Plata. La Plata.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires y ex Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Rodrigo García Salinas. Coordinador de Reumatología. Hospital Italiano de La Plata.

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

Amelia Granel. Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet.

Julio Hofman. Maestro de la Reumatología Argentina. Docente de la Carrera Médicos Especialistas en Reumatología. UBA. Ex jefe del Servicio de Reumatología HIGA San Martín. CABA.

Margarita Landi. Reumatóloga. Instituto de Rehabilitación Psico Física y Sanatorio Trinidad. CABA.

Daniela Lobianco. Jefa de Residentes de Cardiología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Sebastián Magri. Reumatología y Autoinmunidad. Hospital Italiano de La Plata. Cátedra de Patología B. FCM. UNLP.

Marta Mamani. Profesora de Medicina. Jefa Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Victoria Mástire. Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

María J. Molina. Reumatóloga. Hosp. Central de San Isidro Dr. Melchor A. Posse. San Isidro.

Fabiana Montoya. Reumatóloga. H.G.A. J. M. Ramos Mejía. Subdirectora de la Carrera Médico Especialista en Reumatología. UBA. Sede H.G.A. J. M. Ramos Mejía. CABA.

Soledad Retamozo. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Córdoba. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET).

Santiago Ruta. Reumatólogo. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Adrián Salas. Instituto Policlínico Gral. San Martín. La Plata.

Verónica Saurit. Reumatóloga. Hospital Privado de Córdoba. Córdoba.

Marina Scolnik. Reumatóloga. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Anastasia Secco. Reumatóloga. Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Fernando Sommerfleck. Reumatólogo. Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. CABA.

Comité Asesor Científico Internacional

J.W.J. Bijlsma. Professor of Rheumatology. President-elect of EULAR. Dept of Rheumatology & Clinical Immunology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Netherlands.

Oswaldo Castañeda. Expresidente de SIBOMM y de la Sociedad Peruana de Reumatología. Lima, Perú.

Maurizio Cutolo. Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatología. Genova. Italia

Claudio Galarza-Maldonado. Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes. Centro de Lupus. Cuenca Ecuador.

Gladys G. Leon Dorantes. Médica Cirujana especializada en Dermatología. Directora de la Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICyE) Secretaría de Salud, Guerrero. Vice-presidente de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD). Presidente del Grupo Mexicano de Estudios de Psoriasis.

Dennis Mc Gonagle. NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.

Iain Mc Innes. Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterinary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.

Ricardo Romitii. Departamento de Dermatología do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil

Georg Schett. Departamento de Medicina Interna, Reumatología e Inmunología, Universidad de Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.

Shoenfeld Yehuda. Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel-Aviv University. Israel.

Moncef Zouali. Inmunólogo, Director of Research Inserm & University Paris Diderot. Sorbone. Paris. Francia.

Autoinmunidad se publica cuatro veces por año en los meses de Abril, Junio, Setiembre y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

De acuerdo a la Resolución 627/2007 MS y demás normas vigentes, se deja expresa constancia que la promoción de medicamentos de venta bajo receta se encuentra exclusivamente dirigida a los profesionales facultados para su prescripción.

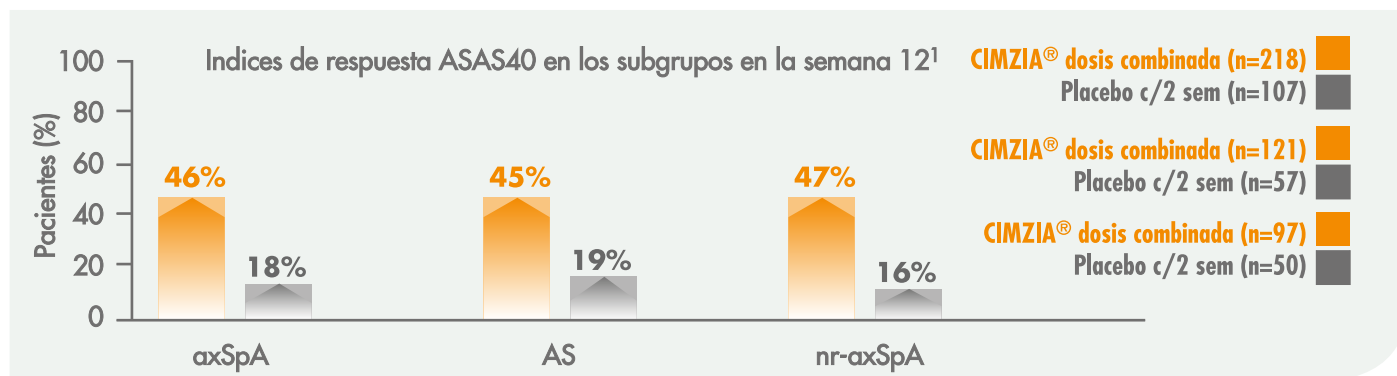
Propietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - "2". 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar.

Las opiniones expresadas y las declaraciones efectuadas en los artículos, editoriales u otro material contenido en esta publicación y firmados expresan exclusivamente la opinión de sus autores y no necesariamente la del Consejo Editorial y/o Propietario. No están avaladas por ellos ni constituyen la política oficial del Consejo Editorial ni del Propietario, los que no tienen obligación alguna respecto a las mismas. La publicación de un anuncio en esta revista no implica aprobación, garantía ni promoción del producto publicitado ni de su proveedor por parte del Comité de Redacción ni del Propietario. Ni el Comité de Redacción ni el Propietario asumen responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a personas o propiedades provocados por productos, negligencia o cualquier otro factor, causado por el uso o la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en el material aquí publicado. No se deberán llevar a cabo pruebas, tratamientos o procedimientos sugeridos a menos que, a juicio exclusivo e independiente del lector, su utilización sea apropiada y se justifique. Dado los rápidos avances de la ciencia médica, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos, tratamientos, terapias y dosis de medicamentos que puedan ser mencionados.

Inicie con un destino en mente

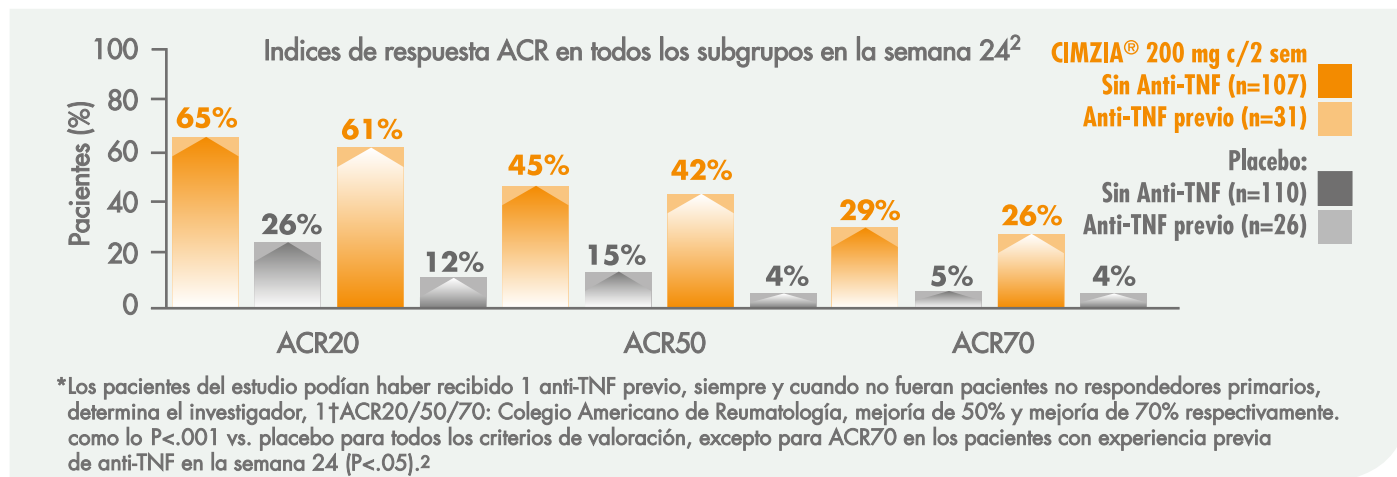
CIMZIA® demostró mejorías similares en los índices de respuesta ASAS40 tanto en pacientes con AS como con nr-axSpA¹

- Se observaron índices de respuesta similares con ambos esquemas posológicos de Cimzia®¹



Significativamente más pacientes con PsA lograron respuestas ACR a la semana 24 sin considerar experiencia previa con anti-TNF^{2*†}

- Las diferencias se observan desde la semana 1, independientemente de experiencia previa de anti-TNF




cimzia®
(certolizumab pegol)

Rápida respuesta. Rápida decisión.

Referencias:

1-Landevé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double blind randomised placebo-controlled phase 3 study. Ann Rheum Dis. Published online ahead of print, 6 september 2013. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204231.

2-Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-Psa). Ann Rheum Dis. Publicado primero en línea el 13 de Agosto de 2013, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696.



 **Montpellier**
TRADICIÓN Y FUTURO EN LA TERAPIA ARGENTINA



PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON PSORIASIS EN PLACA MODERADA A SEVERA⁴

EFICACIA SUPERIOR Y SOSTENIDA A LO LARGO DEL TIEMPO^{1-3*}

NUEVO MECANISMO DE ACCIÓN⁵

PRIMER INHIBIDOR SELECTIVO DE IL-23

ACLARAMIENTO SUPERIOR VS HUMIRA® Y COSENTYX®^{2,6}



LONGEVIDAD TERAPÉUTICA COMPROBADA¹⁻³



DOSIFICACIÓN CONVENIENTE⁴



INFO Janssen
Información Científica
www.janssen.com

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reportes de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

ARGENTINA
infojanssen@janssen.com
0800 122 0238

janssen Esencial

PROGRAMA DE APOYO PARA PACIENTES

Para asesoramiento y más información respecto al programa, comunicarse de lunes a viernes de 9 a 18 hs:

ARGENTINA
infojanssen@janssenesencial.com.ar
0800 777 0343

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

* Comparado con adalimumab

Referencias: 1. Puig L, et al. Improvement in Absolute Psoriasis Area and Severity Index Score Through 3 Years of Continuous Treatment with Guselkumab in the VOYAGE 1 Trial. Poster 10163. Presented in 2019 AAD Annual Meeting, Washington D.C. 2. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar;76(3):405-417. 3. Griffiths CEM et al. Maintenance of Response With Guselkumab for up to 3 Years' Treatment in the Phase 3 VOYAGE 1 Trial of Patients With Plaque Psoriasis. Presented at the Falls Clinical Dermatology Conference 2018; September 12-18 Oct, 2018; Las Vegas, USA. 4. TREMFYA® prospecto del producto - Disp. ANMAT 5975/19, fecha de revisión 25-Jul-2019. 5. Machado A, Torres T. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis. BioDrugs (2018) 32: 119. 6. Langley R., Blauvelt A., Armstrong A., Li S., Hsu M.-C., Flavin S., Randazzo B., Reich K. Guselkumab Demonstrates Superior Long-term Responses to Secukinumab at Week 48 in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis: Results From the ECLIPSE Trial. Poster presented at the 3rd Inflammatory Skin Disease Summit in Vienna, December 2018.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Dermatitis inflamatorias.

Recibido 04/05/2020

Aceptado 04/05/2020

Recomendaciones sobre terapias inmunosupresores en dermatología dentro de la pandemia por COVID-19. Revisión de la literatura

Recommendations on immunosuppressive therapies in dermatology within the COVID-19 pandemic. Literature review

Gabriel Magariños.

Resumen

La pandemia por COVID-19 genera entre los dermatólogos la urgente necesidad de tomar conductas médicas con los pacientes, en especial los que se encuentran dentro de tratamientos inmunosupresores por dermatosis inflamatorias. En este artículo se revisan las recomendaciones para los pacientes en tratamientos inmunosupresores.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV2, inmunosupresores, esteroides, TNF, IL17, IL23, dermatosis inflamatorias.

Abstract

The COVID-19 pandemic generates an urgent need for dermatologists to take medical behaviors with patients, especially those found in immunosuppressive treatments for inflammatory dermatoses. In this article, review the recommendations for patients on immunosuppressive treatments.

Keywords: COVID-19 – SARS-CoV2 – immunosuppressive therapies – steroids – TNF – IL17 – IL23 – inflammatory dermatoses.

Director de Investigación Clínica.
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
Consultor en Dermatología.
H.M. Dr. Bernardo Houssay.
Vicente López. Prov. de Buenos Aires.
Coordinador del Curso Superior de Dermatología del Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires.
Coordinador de la Diplomatura en Psoriasis de UCES/
Sociedad Argentina de Dermatología.
Dermatopatólogo del Hospital Británico de Buenos Aires

Conflicto de intereses :
El Dr Magariños recibe honorarios como investigador, actividades de asesoramiento eventual y/o conferencias de: AbbVie, Biogen, Boehringer, Eli Lilly, Janssen Cilag, Novartis y Pfizer.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Gabriel Magariños
Bulnes 1937 - 2.º A
C1425DKG Buenos Aires. Argentina
Mail:
gabriel.magariños@gmail.com

PUNTOS DESTACADOS

La pandemia por COVID-19 presenta un escenario desconocido frente al manejo de los pacientes con terapias inmunosupresoras por enfermedades inflamatorias dermatológicas.

Mantener las terapias inmunosupresoras no parece resultar en un riesgo aumentado para los pacientes frente al COVID-19.

Esto es especialmente claro respecto de las terapias biológicas para la psoriasis.

Identificar a los pacientes de riesgo elevado es crucial para trazar estrategias racionales en el manejo de su inmunosupresión.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 la ciudad de Wuhan, la capital de la provincia China de Hubei, se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida. Para el 7 de enero de 2020, los científicos habían aislado un nuevo coronavirus, productor del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2; previamente conocido como 2019-nCoV), de estos pacientes con neumonía (1,2), el que luego, en febrero de 2020, fue designado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (3). Al momento de escribir este artículo hay un estatus de pandemia con 3,349,786 casos confirmados y 238,628 muertes por COVID-19 a nivel mundial, con una tasa de mortalidad que en Europa ha oscilado entre 40 y 60 personas cada 100,000 habitantes (4). Es de destacar que a la fecha no existen tratamientos efectivos ni vacunas para el control de esta enfermedad. El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha definido como grupos de riesgo de padecer mayor enfermedad o morir por COVID-19 a los pacientes con:

- a) edad mayor de 65 años;
- b) asma o enfermedad pulmonar crónica;
- c) diabetes;
- d) obesidad severa;
- e) enfermedad cardiovascular seria;
- f) insuficiencia renal crónica (especialmente quienes se encuentran en diálisis);
- g) internación en institutos geriátricos;
- h) hepatopatía crónica;
- i) inmunosupresión (5).

Dentro de este último grupo los dermatólogos debemos considerar especialmente a los pacientes con inmunosupresión iatrogénica debida a dermatosis inflamatorias crónicas, incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, enfermedades ampollares, colagenopatías, pioderma gangrenoso y alopecia areata, entre otras. El motivo de la siguiente revisión es sintetizar en un único documento las principales recomendaciones para el manejo de los pacientes respecto de los tratamientos inmunosupresores y la pandemia por COVID-19.

LOS INICIOS DE LA PANDEMIA

El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la pandemia por COVID-19 (6). Como nunca en la historia de la humanidad los medios de comunicación y redes sociales generaron un fenómeno de hostigamiento comunicacional tan invasivo y violento que mereció por parte de la OMS el neologismo de "infodemia" (7). Paradójicamente, también el término "infodemia" resultó "viralizado" a tal punto que muchos medios de comunicación lo consideraron la palabra de la semana hacia fines de febrero de 2020, aún antes de haberse declarado formalmente el estado de pandemia (8).

La situación de desconcierto generada por los factores mencionados anteriormente, junto con la falta de referencias claras para tomar decisiones llevó a conductas erráticas tanto por parte de los pacientes como de los médicos. Un estudio realizado en Argentina se propuso explorar a través de una encuesta qué conducta tomaron los pacientes y los dermatólogos en relación con los tratamientos inmunosupresores. De los 504 pacientes que respondieron a la encuesta, el 81,9 % tenía psoriasis, el 8,9 % dermatitis atópica y el 4,2 % hidradenitis supurativa. El 88,6 % tenía entre 18 y 60 años. El 49 % (245) estaba bajo tratamiento inmunosupresor. Las fuentes de información más utilizadas fueron radio y televisión (44,2 %) y páginas web (39,7 %). Las medidas de prevención más frecuentes fueron: lavado de manos (95,1 %), uso de alcohol en gel (73,1 %) y respetar la distancia social (62,9 %). En relación con la cuarentena, si bien el 28,2 % la inició por pertenecer a un grupo de riesgo, un 62,5 % decidió iniciarla previo a la declaración oficial decretando la misma. Un 12 % de los pacientes suspendió el tratamiento inmunosupresor sin consultar a su médico. Respondieron a esta encuesta 146 dermatólogos. En cuanto a las fuentes de información, el 83,9 % consultó los sitios web de sociedades científicas y el 74,8 % siguió las recomendaciones de colegas referentes. El 86 % fue consultado por sus pacientes por dudas relacionadas con la COVID-19. En relación con la actividad asistencial presencial, la mitad suspendió todas las citas, la quinta parte las espació y un tercio atendió solo urgencias. La mitad de los médicos utilizó medios electrónicos para resolver consultas (WhatsApp o correo electrónico). Aunque sólo el 13 % recurrió a la telemedicina, el 100 % consideró que en este momento sería de utilidad. En relación con los tratamientos inmunosupresores convencionales, el 64,9 % evaluó individualmente cada caso para definir continuidad, el 25,7 % sólo reforzó pautas de alarma y el 8,8 % no hizo cambios. Respecto de las terapias biológicas, el 78,8 %, 17,4 % y 2,3 % tomó dichas conductas, respectivamente. Un dermatólogo suspendió los tratamientos convencionales y 2 los agentes biológicos. En principio estos datos muestran que los dermatólogos de Argentina que respondieron a la encuesta consideraban a las terapias biológicas de mayor riesgo que las terapias inmunosupresoras clásicas frente a la infección por COVID-19.

Las publicaciones internacionales comenzaron expresando más opiniones que evidencias, llegando a sugerir la limitación drástica de los tratamientos inmunosupresores en los pacientes con psoriasis, lo cual generó controversia en torno de ese punto, predominando la idea de continuar los tratamientos siempre y cuando no hubiera una razón muy fundamentada para interrumpirlos (10,11,12). Los planteos éticos también fueron protagonistas de estas primeras semanas, con frases tales como "el daño potencial de emitir una guía incorrecta debe equilibrarse con los riesgos éticos de no emitir ninguna guía" (13). En este punto el razonamiento predominante llevó a que, si bien no había datos específicos sobre terapias biológicas para tratamiento de las dermatosis inflamatorias y COVID-19, la información de

los ensayos clínicos de fase III sobre las tasas de infección de las vías respiratorias superiores, gripe e infección grave servirían de guía para predecir la posible conducta de los pacientes frente a esta nueva virosis (14).

LAS PRIMERAS RECOMENDACIONES

Con la idea base de extrapolar la información de los ensayos clínicos de fase III se publicaron recomendaciones de grupos de expertos que incluían metaanálisis respecto del riesgo de infecciones de vías aéreas superiores, nasofaringitis e infecciones serias. Debido al excelente perfil de seguridad de las medicaciones que denotaba el análisis de los datos disponibles, la coincidencia entre todas estas publicaciones fue evaluar caso por caso el costo beneficio y mantener las terapias inmunosupresoras si no se hallaba un motivo relevante para interrumpirla (14,15,16).

Muchas sociedades científicas (17,18,19) coincidieron en categorizar a los pacientes con psoriasis en tres grupos:

✍ En tratamiento inmunosupresor, negativos para COVID-19:

- ✍ Mantener los tratamientos.
- ✍ Evaluar los grupos de riesgo.
- ✍ Extremar las medidas para evitar el contagio.

✍ En tratamiento inmunosupresor, positivos para COVID-19:

- ✍ Suspender los tratamientos.
- ✍ Esperar el alta para evaluar el costo beneficio de retomar el tratamiento.

✍ En condiciones de iniciar una nueva terapia o de rotar el tratamiento actual:

- ✍ No iniciar nuevos tratamientos.
- ✍ Evaluar caso por caso el costo beneficio de iniciar o rotar el tratamiento.
- ✍ Extremar las medidas para evitar el contagio.

En este contexto IPC (International Psoriasis Council) publicó recomendaciones menos detalladas, especificando muy claramente la necesidad de suspender tratamientos en los pacientes infectados por COVID-19, y la necesidad de evaluar los grupos de riesgo (20).

Llevando el razonamiento terapéutico un paso más allá Luis Puig y Tiago Torres enfatizaron el potencial beneficio de sostener las terapias inmunosupresoras que pudieran evitar la denominada “tormenta de citoquinas” que se desencadena en algunos pacientes críticos infectados por COVID-19 (21).

Respecto de la dermatitis atópica, la ETFAD (European Task Force on Atopic Dermatitis) produjo una declaración sobre

dermatitis atópica y la pandemia por COVID-19, recomendando (22):

- ✍ Mantener los tratamientos.
- ✍ Seguir los lineamientos de las autoridades sanitarias.
- ✍ Extremar las medidas de higiene para evitar los contagios.
- ✍ Evaluar grupos de riesgo.
- ✍ Considerar especialmente las comorbilidades respiratorias al evaluar el costo/beneficio de suspender las medicaciones.
- ✍ Si es necesario suspender los tratamientos inmunosupresores implementar estrategias para evitar los rebotes.
- ✍ Considerar que los pacientes atópicos severos tienen riesgo aumentado de virosis cutáneas diseminadas e incremento de nasofaringitis estacionales.
- ✍ Tener en cuenta que dupilumab, por no tener un perfil inmunosupresor, podría ser una buena opción ante el riesgo de esta infección viral.

DATOS DE LA VIDA REAL

Se generaron plataformas para el registro de pacientes con psoriasis infectados por COVID-19, siendo PsoProtect (un registro auspiciado por múltiples organizaciones incluyendo a The American Academy of Dermatology (AAD), International Federation of Psoriasis Associations (IFPA), International League of Dermatological Societies (ILDS), International Psoriasis Council (IPC), Skin Inflammation & Psoriasis International Network (SPIN), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) y National Psoriasis Foundation (NPF), entre otras) el primero en generar un primer informe de 100 pacientes registrados (23). El corte de datos es muy limitado, con 44 casos confirmados y 56 sospechosos, 99 de los 100 pacientes con psoriasis en placa, 76 pacientes en terapias biológicas y 90 de los 100 pacientes recuperados. Pese a lo pequeño de la muestra y a las clásicas limitaciones de los registros la tendencia inicial indica que tener a los pacientes en terapias biológicas para la psoriasis no implica un riesgo incrementado frente a la infección por COVID-19.

Los dermatólogos del norte de Italia publicaron una experiencia en la cual documentaron 6 pacientes con psoriasis en tratamiento con terapias biológicas y COVID-19, cuatro de los cuales requirieron hospitalización y dos pudieron ser de manejo ambulatorio (24). Los pacientes hospitalizados estaban en tratamiento con guselkumab, adalimumab, ustekinumab y secukinumab, mientras que los ambulatorios se encontraban en tratamiento con guselkumab y etanercept. En todos los casos la recuperación fue completa.

Una experiencia multidisciplinaria reportada por médicos de New York reunió 86 pacientes que sufrían enfermedades inflamatorias inmunomediadas, infectados por COVID-19 (25). Los pacientes sufrían de psoriasis (n = 14), artritis psoriásica (n = 21), artritis reumatoide (n = 20), colitis ulcerosa (n = 17), enfermedad de Crohn (n = 20) y espondilitis anquilosante (n = 9). Los pacientes estaban en tratamiento con metotrexate (n = 17), hidroxiquina (n = 8), glucocorticoides (n = 8), anti-TNF (n = 38), anti-IL-17 (n = 6), anti-IL-23 (n = 3), anti-IL-12/23 (n = 6) e inhibidor JAK (n = 6). 79 % de los pacientes se habían recuperado completamente a la fecha de la publicación, mientras que hubo 2 pacientes con cuadros críticos, uno de los cuales llegó al óbito. De los pacientes críticos uno de ellos estaba en tratamiento con metotrexate por artritis psoriásica y el que sufrió el óbito se encontraba en fototerapia por psoriasis y falleció en el servicio de emergencias, antes de lograr ser admitido formalmente para su hospitalización.

Una serie de casos de la "zona roja" de la Lombardía, al norte de Italia, incluyó 22 pacientes con psoriasis o artritis psoriásica en tratamiento biológico y COVID-19 positivo, mostrando buena evolución en todos ellos, sin necesidad de internación en unidad de cuidados intensivos y sin óbitos (26). Los pacientes se encontraban en tratamiento con ustekinumab (n = 7), adalimumab (n = 4), ixekizumab (n = 4), etanercept (n = 3), secukinumab (n = 3) y guselkumab (n = 1).

Considerando que todos estos datos son dispersos, poco comparables entre sí y relativamente escasos, igualmente permiten visualizar que no existe un riesgo elevado de mantener en terapias biológicas a nuestros pacientes con psoriasis y artritis psoriásica.

RECOMENDACIONES

Resumiendo los datos obtenidos de la bibliografía citada, y sumando un magnífico trabajo de los dermatólogos de Australia y Nueva Zelanda (27) podemos destacar los siguientes puntos:

1. Medidas preventivas durante la pandemia por COVID-19

- Lavado regular de manos con agua y jabón; especialmente antes de aplicar cremas en la cara y el cuerpo. Retrasar el uso de cremas de manos emolientes durante 10-30 minutos después de lavarse las manos.
- Evite tocarse la cara, los ojos o la boca con las manos sin lavar.
- Cubrirse con el pliegue del codo la boca y la nariz al toser o estornudar.
- Evitar viajes al extranjero o interestatales.
- Quedarse en casa a menos que sea por atención médica o trabajo necesario.
- Evitar compartir artículos del hogar como cubiertos y toallas.

- Limpiar regularmente los objetos cotidianos de alto contacto.
- Practicar buenas técnicas de distanciamiento social: esto incluye pararse al menos a un metro y medio de la persona que está a su lado.
- Dejar de dar la mano, besos o abrazos como saludo.
- Evitar grandes reuniones, lugares llenos de gente o espacios cerrados.
- Seguir los consejos actuales de su gobierno estatal/federal con respecto a actividades no esenciales.

2. Seguimiento dermatológico de los pacientes tratados con inmunosupresores

- Considere realizar visitas de seguimiento por telemedicina.
- Considere reducir la frecuencia de las investigaciones de monitoreo de rutina.
- Refuerce los consejos para mejorar las comorbilidades, en particular el tabaquismo y la obesidad.
- Para omalizumab y dupilumab, después de las primeras inyecciones, considere dejar que los pacientes se autoinyecten en casa.

3. Conducta frente a pacientes en tratamiento inmunosupresor con infección de vías aéreas superiores

- En pacientes que desarrollan síntomas o signos de una infección del tracto respiratorio superior (pero no se sospecha COVID-19), considere la reducción de la dosis o la interrupción temporal durante 1-2 semanas, hasta la resolución del cuadro.
- Implemente la detección de patógenos respiratorios no COVID-19.
- Los pacientes deben ser referidos para la prueba COVID-19 si cumplen con los criterios de prueba locales y el aislamiento hasta la confirmación de los resultados de la prueba COVID-19.

4. Conducta frente a pacientes en tratamiento inmunosupresor con infección sospechosa o confirmada por COVID-19

- En pacientes con infección sospechada o confirmada de COVID-19, todos los inmunomoduladores utilizados para enfermedades de la piel deben suspenderse de inmediato, con la posible excepción (a evaluar caso por caso) de la terapia con corticosteroides.
- Para los pacientes con un agente biológico, suspenda o posponga la siguiente dosis si cae dentro de los 31 días posteriores al inicio de la infección.
- Solo reinicie la terapia biológica tras la resolución de la enfermedad y/o la confirmación de una prueba de PCR negativa que indique que no hay replicación viral.
- Los inmunosupresores convencionales deben suspenderse durante 31 días desde el inicio de la infección y solo deben reiniciarse después de la resolución completa de la enfermedad y/o la confirmación de la prueba de PCR negativa que indica que no hay replicación viral.

- e. Los médicos deben mantener un alto índice de sospecha de infección grave si no es posible la interrupción de los inmunomoduladores o si la recuperación es limitada a pesar de su interrupción.

5. Inicio de tratamiento inmunosupresor durante la pandemia por COVID-19:

- a. Hasta que haya más evidencia disponible, es aconsejable tener precaución al comenzar nuevos inmunomoduladores hasta que se controle la pandemia.
- b. El inicio de inmunomoduladores en pacientes que padecen enfermedades graves de la piel debe realizarse junto con el paciente; se debe tomar una decisión conjunta e informada con riesgos y beneficios claramente definidos.
- c. Se debe tener especial precaución cuando se inician los agentes inmunomoduladores asociados con un mayor riesgo definido de infección grave, especialmente los anticuerpos inhibidores de TNF-alfa, rituximab y algunos inmunomoduladores no biológicos. Se deben considerar dosis reducidas.

6. Identificación de grupos de riesgo frente a la pandemia por COVID-19

- a. Mayores de 65 años
- b. Comorbilidades crónicas múltiples o no controladas, que incluyen (entre otras) enfermedad pulmonar o cardiovascular crónica, enfermedad renal crónica, diabetes, hipertensión, VIH no controlado y algunas enfermedades malignas.
- c. Altas dosis o inmunosupresores múltiples.
- d. Antecedentes de infecciones graves o recurrentes del tracto respiratorio.

7. Ajustes de dosis, para los pacientes de los grupos de riesgo o para las situaciones de riesgo elevado transitorio:

- | | |
|---------------------------|---------------------------------------|
| a. Azatioprina | 0.5 mgr/kg/día. |
| b. Ciclosporina | 1 mgr/kg/día. |
| c. Metotrexate | 10 mgr/sem. |
| d. Micofenolato | 1 gr/día. |
| e. Corticoides sistémicos | 10 mgr/día (prednisona). |
| f. Retinoides | No requieren ajuste de dosis. |
| g. Biológicos | Considerar el espaciamiento de dosis. |

COMENTARIOS

La pandemia por COVID-19 nos pone frente a un escenario inesperado y desconocido. Buscar evidencia en los datos previos de ensayos clínicos es de utilidad para normatizar conductas mientras se van obteniendo datos de la vida real. El trabajo interdisciplinario y el registro resultan fundamentales para esta tarea, mientras que el acompañamiento y la contención de los pacientes son las bases para llegar al mejor resultado posible en tiempos de incertidumbre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. JAMA 2020; published online Jan 30. DOI:10.1001/jama.2020.1097.
2. Gorbaleña AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv 2020; published online Feb 11. DOI:10.1101/2020.02.07.937862 (preprint).
3. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short-term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). Thorax 2003; 58: 686–89.
4. World health organization. <https://covid19.who.int/>
5. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>
6. World health organization. <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. World health organization. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200202-sitrep-13-ncov-v3.pdf>
8. Washington Examiner, Word of the Week: 'Infodemic'. <https://www.washingtonexaminer.com/opinion/word-of-the-week-infodemic>
9. S Zimman M J Cura P C Luna C M Echeverría L D Mazzuocollo. Impacto de la pandemia COVID-19 en los tratamientos inmunomoduladores / inmunosupresores en dermatología: actitudes de los pacientes y los dermatólogos en Argentina. Actas dermosifiliográficas <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2020.04.004>
10. Claudio Conforti, Roberta Giuffrida, Caterina Dianzani, Nicola Di Meo, Iris Zalaudek. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. Dermatol Ther. 2020 Mar 11; e13298. <https://doi.org/doi:10.1111/dth.13298>
11. Ayman Abdelmaksoud, Mohamad Goldust, Michelangelo Vestita. Comment on "COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action" Dermatol Ther. 01 April 2020 <https://doi.org/10.1111/dth.13360>
12. Vito Di Lernia. Antipsoriatic Treatments During COVID-19 Outbreak. Dermatol Ther. 2020 Mar 29; e13345. <https://doi.org/doi:10.1111/dth.13345>
13. Esther E. Freeman, Devon E. McMahon. Creating Dermatology Guidelines for Covid-19: The Pitfalls of Applying Evidence Based Medicine to an Emerging Infectious Disease. Journal of the American Academy of Dermatology, April 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.002>
14. Nicholas D Brownstone, Quinn G Thibodeaux, Vidhatha D Reddy, Bridget A Myers, Stephanie Y Chan, Tina Bhutani, Wilson Liao. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Biologic Therapy in Psoriasis: Infection Risk and Patient Counseling in Uncertain Times. Dermatol Ther (Heidelb). 2020 Apr 16;1-11. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00377-9>
15. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? J Am Acad Dermatol. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.031>
16. Rademaker M, Baker C, Foley P, Sullivan J, Wang C. Advice regarding COVID-19 and use of immunomodulators, in patients with severe dermatological diseases. Australas J Dermatol. 2020. <https://doi.org/10.1111/ajd.13295>
17. American Academy of Dermatology. Managing your practice through the COVID-19 outbreak. <https://www.aad.org/member/practice/managing/coronavirus>
18. Recommendation from the EADV Psoriasis Task Force/ SPIN. <https://eadv.org/covid-19/task-force>
19. SOARPSO. Actualización de recomendaciones coronavirus (COVID-19). https://www.soarpsso.org/noticia_detalle.php?IdNoticia=1427
20. IPC Statement on the Coronavirus (COVID-19) Outbreak. <https://www.psoriasis-council.org/blog/Statement-on-COVID-19-and-Psoriasis.htm#>
21. Tiago Torres, Luis Puig. Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic. Am J Clin Dermatol. 2020 Apr 10; 1–5. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>

22. Andreas Wollenberg, Carsten Flohr, Dagmar Simon, Michael J Cork, Jacob P. Thyssen, Thomas Bieber, Marjolein S. de Bruin-Weller, Stephan Weidinger, Mette Deleuran, Alain Taieb, Carle Paul, Magdalena Trzeciak, Thomas Werfel, Julien Seneschal, Sebastien Barbarot, Ulf Darsow, Antonio Torrelo, Jean-Francois Stalder, Åke Svensson, Dirkjan Hijnen, Carlo Gelmetti, Zsuzsann Szalai, Uwe Gieler, Linda De Raeve, Barbara Kunz, Phyllis Spuls, Laura B von Kobyletzki, Regina Fölster-Holst, Pavel V. Chernyshov, Stéphanie Cristen-Zaech, Annice Heratizadeh, Johannes Ring, Christian Vestergaard. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-infection and atopic dermatitis. JEAV, 29 March 2020 <https://doi.org/10.1111/jdv.16411>
23. Psoriasis Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection. <https://psoprotect.org/>
24. P. Gisondi, P. Facheris, P. Dapavo, S. Piaserico, A. Conti, L. Naldi, S. Cazzaniga, P. Malagoli, A. Costanzo. The impact of COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biologic therapy: the Northern Italy experience. BJD, 28 April 2020 <https://doi.org/10.1111/bjd.19158>
25. Samrachana Adhikari, David Hudesman, Jose U. Scher. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases — Case Series from New York. NEJM April 29, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567>
26. Giovanni Damiani, Alessia Pacifico, Nicola L. Bragazzi, COVID-19 Dermatological Italian Task Force, Young Dermatologists Italian Network, Piergiorgio Malagoli. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: real-life data from a large cohort during RED-ZONE declaration. BJD, 01 May 2020. <https://doi.org/10.1111/dth.13475>
27. Charlie Wang, Marius Rademaker, Christopher Baker, Peter Foley. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: An Australia/New Zealand consensus statement. Australasian Journal of Dermatology, 07 April 2020. <https://doi.org/10.1111/ajd.13313>

Naturaleza: Revisión crítica.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Síndrome de Sjögren primario.

Recibido 05/03/2020

Aceptado 20/04/2020

Marcadores pronósticos en el desarrollo de linfoma en el síndrome de Sjögren primario

Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome

Soledad Retamozo^{1,2,3}, Pilar Brito-Zerón^{3,4,5}, Eduardo Cuestas^{2,6,7}, Manuel Ramos-Casals^{3,5,8}.

Resumen

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente a mujeres entre la cuarta y sexta décadas de la vida cuyo espectro clínico se extiende desde la sequedad de las mucosas hasta el compromiso sistémico. Desde 1978, el síndrome de Sjögren se ha asociado con un mayor riesgo de linfoma, una de las complicaciones más graves que puede desarrollar un paciente. Los pacientes con el síndrome de Sjögren primario tienen un riesgo de desarrollar linfoma de 10 a 44 veces mayor que los individuos sanos, mayor que el reportado para el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. El estrecho vínculo entre el linfoma y el síndrome de Sjögren está claramente ejemplificado por el tipo específico de linfoma que surge principalmente de los linfomas de células B de bajo grado (predominantemente del tipo histológico de la zona marginal) con afectación extranodal primaria de las glándulas salivales mayores (principalmente de la parótida), con un papel principal de los marcadores crioglobulinémicos (tanto clínicos como inmunológicos). Los estudios más recientes respaldan que un mayor número de factores de riesgo detectados en un individuo conduce a un mayor riesgo de linfoma. Un estrecho seguimiento de los grupos de alto riesgo es mandatoria, con evaluaciones longitudinales de todos los factores de riesgo conocidos, incluidos los marcadores relacionados con la crioglobulina y la medición del índice del EULAR de la actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren.

Palabras claves: linfoma, marcadores pronósticos, síndrome de Sjögren.

Abstract

Sjögren syndrome is a systemic autoimmune disease that principally affects women between the fourth and sixth decades of life who present with sicca symptomatology caused by dryness of the main mucosal surfaces. The clinical spectrum of Sjögren syndrome extends from dryness to systemic involvement. Since 1978, Sjögren syndrome has been closely associated with an enhanced risk of lymphoma, one of the most severe complications a patient may develop. Primary Sjögren syndrome patients have a 10–44-fold greater risk of lymphoma than healthy individuals, higher than that reported for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

The close link between lymphoma and Sjögren syndrome is clearly exemplified by the very specific type of lymphoma arising in Sjögren syndrome patients, mainly low-grade B-cell lymphomas (predominantly a marginal zone histological type) with primary extranodal involvement of the major salivary glands (overwhelmingly parotid), with a primordial role of cryoglobulinemic-related markers (both clinical and immunological). The most recent studies support a higher number of risk factors detected in an individual lead to a higher lymphoma risk. A close follow-up of high-risk groups with longitudinal assessments of all known risk factors, including cryoglobulin-related markers and EULAR. Sjögren's syndrome disease activity index measurement in particular, is mandatory.

Keywords: Lymphoma; prognostic markers; Sjögren's syndrome.

1. Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL,
2. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC). Prov. de Córdoba. Argentina.
3. Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, IDIBAPS-CELLEX, Barcelona, España.
4. Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital CIMA-Sanitas.
5. Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMID, Hospital Clínic. Barcelona. España.
6. Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba.
7. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET), Córdoba. Prov. de Córdoba, Argentina.
8. Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Soledad Retamozo
Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL,
Sagrada Familia 359, 5000 Córdoba. Prov. de Córdoba. Argentina..
soleretamozo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica que puede presentarse de muchas maneras, con un espectro clínico que se extiende desde los síntomas de sequedad hasta la afectación sistémica (manifestaciones extraglandulares) (1). Aunque las características de la sequedad afectan principalmente la calidad de vida y pueden causar complicaciones locales que afecta a las mucosas, la afectación sistémica marca el pronóstico de la enfermedad.

Los pacientes con SSp pueden desarrollar una gran variedad de manifestaciones sistémicas, ya sea como la manifestación inicial o durante la evolución de la enfermedad (2). Junto con la vasculitis crioglobulinémica y la enfermedad pulmonar intersticial, el linfoma es la complicación sistémica que confiere una mortalidad prematura a pacientes con SSp, agregando una tasa de riesgo de mortalidad elevada de 9,4 casos por cada 1.000 pacientes año (3).

Aunque los pacientes con enfermedades autoinmunes constituyen solo el 5 % de los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin (LNH), el desarrollo de linfoma (4) debe considerarse una situación importante para los pacientes con SSp (5) y en la mayoría de los casos una complicación grave que un paciente con SSp puede desarrollar durante el seguimiento. Los pacientes con SSp tienen mayor riesgo de linfoma que los pacientes con otras enfermedades autoinmunes (7 y 4 veces en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), respectivamente) y que en individuos sanos (> 10 veces) (6).

La hipótesis de la linfomagénesis en el SSp sugiere un papel clave para una estimulación continua de las células B por autoantígenos expresados anormalmente en las glándulas exocrinas y otros órganos que contienen tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) en un proceso de múltiples pasos donde el primer evento es la estimulación crónica. En el sitio de los órganos afectados por el daño autoinmune de las células B policlonales, especialmente las células B con actividad del factor reumatoide (FR). Una consecuencia de la activación policlonal de las células B autoinmunes podría ser la mayor frecuencia de factores pro-oncogénicos que promueven un aumento anormal de la supervivencia de las células B, lo que pone al paciente en alto riesgo de una transformación maligna de células B (7).

Esta revisión describe lo que se conoce sobre la estrecha asociación entre el SSp y el linfoma. Resumiremos el conocimiento actual sobre la prevalencia del linfoma en el SSp, tipos y subtipos, y especialmente sobre los factores de riesgo personales que pueden aumentar el riesgo. Con la excepción de los artículos clásicos más importantes, centramos esta revisión en estudios que han aplicado los criterios de clasificación 2002/2016 (8,9) para las definiciones de casos de SSp y del SS asociado (criterios de clasificación 2002).

ACTUALIZACIÓN DEL LINFOMA Y DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Nivel de riesgo general

En 1978, Kassan y cols. describieron siete pacientes con LNH dentro de su cohorte de 142 pacientes con síndrome sicca de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (10). Por primera vez, los autores estimaron una razón de incidencia estandarizada (SIR) para el LNH en el SSp de 44.4 y para aquellos con SS asociado a la AR de 42.9. Desde entonces, más de 40 estudios se han centrado en el análisis del riesgo de linfoma en pacientes con SSp (Tabla 1), (10–42), incluidos 13.762 pacientes, de los cuales 706 (5,1 %) fueron diagnosticados con linfoma. Se puede observar una clara diferenciación de acuerdo con el diseño del estudio: aunque los estudios clínicos describieron un SIR que oscila entre 10.5 (31) y 48.1 (21), aquellos que usan bases de datos administrativas (usando códigos de Clasificación Internacional de Enfermedades para identificar casos de SS) informaron SIR más bajos, entre 1.9 (43) y 9 (26). Un estudio reciente de Argentina (44), demostró un SIR de 41,40 (IC del 95 %: 10,12-102,1) del linfoma no Hodgkin en pacientes con SSp en comparación con el grupo control. Mientras que la base de datos multicéntrica GESSAR (Grupo de Estudio del síndrome de Sjögren de la Sociedad Argentina de Reumatología) (45), que es un estudio observacional y descriptivo, encontró una prevalencia de linfoma del 2.35 % (IC95 % CI: 1.2-3.4 %) y una tasa de incidencia del linfoma del 0,54 por 100 pacientes-año (IC 95 %: -0,26 a 1,34).

SUBTIPOS DE LINFOMA

Aunque la gran mayoría de las células que infiltran las glándulas salivales de los pacientes con SSp son células T (1), la mayoría de los linfomas descriptos son de origen de células B. Entre los 598 linfomas relacionados con el SSp incluidos en 20 estudios, (11,14,16-22,25-28,33,35,36,39,41,42,46-50), solo 11 (2 %) fueron linfomas de células T. Los tres subtipos de linfomas que representan más del 90 % de los casos reportados en el SSp son: el linfoma MALT, el linfoma difuso de células B grandes (LDLBC) y el linfoma de la ZM (20,27,33,35,39,42). El mieloma de células plasmáticas rara vez se ha reportado, aunque un estudio reciente (51) ha confirmado un mayor riesgo en pacientes con SSp que se presentan con gammapatía monoclonal. Entre los cánceres hematológicos no de células B, los pacientes con SSp pueden desarrollar neoplasia/leucemia mieloide, enfermedad de Hodgkin o linfoma de células T/NK. En 2006, Friedman y cols. (52) propusieron a la leucemia de linfocitos granulares grandes de células T (CD3p) como una asociación poco reconocida con el SSp.

Los linfomas MALT representan el 63 % de las neoplasias hematológicas notificadas en pacientes con SSp en las principales series (30,34,35,39,42,46,47,49). Las glándulas

TABLA 1. Principales estudios que analizan el desarrollo de linfoma en pacientes con SS primario.

Autor	Año	País	N.º de pacientes SSp	Criterios	Diseño del estudio	N.º de linfomas
Kassan y cols (10)	1978	Estados Unidos	142	ND	Retrospectivo	7
Tzioufas y cols (11)	1996	Grecia	103	1993	Prospectivo	7
Valesini y cols (12)	1997	Italia	331	1993	Retrospectivo	9
Kauppi y cols (13)	1997	Finlandia	676	ND	Registro nacional de altas hospitalarias finlandesas	11
Sutcliffe y cols (14)	1998	Reino Unido	72	1993		5
Davidson y cols (15)	1999	Reino Unido	100	Fox	Retrospectivo	3
Pertovaara y cols (16)	2001	Finlandia	110	Fox	Retrospectivo	3
Ioannidis y cols (17)	2002	Grecia	723	1993	Retrospectivo	30
Lazarus y cols (18)	2006	Reino Unido	112	1993	Retrospectivo	11
Theander y cols (19)	2006	Suecia	507	2002	Regulación sueca del cáncer/CIE7	11
Baimpa y cols (20)	2009	Grecia	536	2002	Un centro (prospectivo)	40
Zhang y cols (21)	2010	China	1320	2002	Regstro de Shanghai/CIE10	10
Solans-Laqué y cols (22)	2011	España	244	1993	Prospectivo	11
Martel y cols (23)	2011	Francia	445	2002	Retrospectivo	18
Theander y cols (24)	2011	Suecia	175	2002	Retrospectivo	7
Baldini y cols (25)	2012	Italia	563	2002	Prospectivo	12
Johnsen y cols (26)	2012	Noruega	443	2002	Reg Noruega/CIE10	7
Voulgarelis y cols (27)	2012	Grecia	584	1993	Prospectivo	53
Weng y cols (28)	2012	Taiwan	7852	2002	NHI/CIE9	28
Gottenberg y cols (29)	2013	Francia	395	2002	Prospectivo	16
Risselada y cols (30)	2013	Países Bajos	195	2002	Retrospectivo	21
Abrol y cols (31)	2014	Reino Unido	152	2002	Retrospectivo	11
Quartuccio y cols (32)	2014	Italia	661	2002	Retrospectivo, multicéntrico transversal	40
Risselada y cols (33)	2014	Países Bajos	174	2002		16
Baldini y cols (34)	2014	Italia	1145	2002	Retrospectivo	50
Nocturne y cols (35)	2015	Francia	385	2002	Prospectivo	23
Nocturne y cols (36)	2015	Reino Unido/Francia	1179	2002	Prospectivo	78
Fragkioudaki y cols (37)	2016	Grecia	473	2002	Prospectivo	92
Baldini y cols (38)	2017	Italia	147	2002	Estudio prospectivo observacional de centro único	5
Brito Zerón y cols (39)	2017	España	1300	2002		61
Chiu YH y cols (40)	2017	Taiwan	16,396	CIE	Estudio de casos y controles basado en la población.	30
Sene y cols (41)	2018	Francia	115	2002		8
De Vita y cols (42)	2018	Italia	255	2002		30

CIE: clasificación internacional de enfermedades; N.º número; ND: no disponible; NHI: Institutos Nacionales de Salud; SSp: síndrome de Sjoögren primario

salivales (principalmente las parótidas) son la localización más frecuente de los linfomas MALT en el SSp, pero otras localizaciones de la mucosa podrían también verse afectadas. En la gran mayoría de los casos, los pacientes presentan un agrandamiento indolente de la glándula parótida, y la diferenciación clínica de una hiperplasia parotídea benigna no es fácil (la hiperplasia es frecuentemente bilateral, es autolimitada, mientras que el linfoma es más a menudo unilateral, y la tumefacción es fija y con frecuencia de consistencia dura). El linfoma MALT localizado es a menudo multifocal dentro del órgano afectado (es decir, estómago, piel), aunque esto puede no reflejar una enfermedad verdaderamente diseminada. Los linfomas MALT se presentan en más de una localización extraganglionar en el 20 % de los pacientes, lo que enfatiza la necesidad de una estadificación completa al momento del diagnóstico. Los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos o de médula ósea (10-20 %) en la presentación, pero no aquellos con afectación de múltiples sitios de la muco-

sa, están asociados con un peor pronóstico; los linfomas MALT pueden transformarse en LDLBC en el curso de la enfermedad, pero no se conoce el porcentaje de LDLBC que surgen de los linfomas MALT o de linfomas foliculares preexistentes.

Varios estudios han estimado un riesgo diferenciado para cada subtipo de LNH (12,13,21,28,39,40,43,46,47,53-57). Se ha informado de manera homogénea un mayor riesgo relativo (RR) para los tres subtipos principales de LNH descritos en el SSp (MALT, DLBC y ZM), mientras que no se demostró un mayor riesgo de linfoma folicular (46,47), leucemia (13,39) u otros subtipos de linfomas (46,47). Los resultados son conflictivos para el mieloma múltiple, con algunos estudios que muestran un mayor riesgo (21,28) y otros resultados no significativos (13,53). Tres estudios (13,39,55) han confirmado un mayor riesgo de desarrollar linfoma Hodgkin en pacientes con el SSp, con un riesgo que oscila entre 5 y 19,4 veces mayor.

COMPROMISO NODAL Y EXTRANODAL

En 1999, Voulgarelis y cols. (58) publicaron la primera caracterización detallada del linfoma relacionado con el SSp en 33 pacientes seguidos en nueve centros europeos: el linfoma era exclusivamente extranodal en el 36 %, tanto ganglionar como extra ganglionar en el 45 % y exclusivamente ganglionar en el 18 % restante de los casos. Los linfomas se clasificaron como de bajo grado en el 70 % de los pacientes, y entre los que presentaban afectación extranodal, el 69 % afectaba las glándulas salivales. La afectación predominante de las glándulas salivales es una característica clave de la linfomagénesis impulsada etiopatogénicamente en el SSp, debido a que los linfomas de las glándulas salivales representan menos del 5 % de todos los linfomas y solo del 5 al 10 % de todos los cánceres de las glándulas salivales. Los subtipos histológicos más frecuentes son el linfoma MALT y el LDLBC de novo o derivados de un LZM anterior. En una serie retrospectiva de 180 pacientes, la glándula salival fue el sitio más común entre los linfomas MALT no gástricos (59). Similar a otros linfomas MALT, hay alguna evidencia de una correlación entre el desarrollo del linfoma y la estimulación antigénica crónica asociada con la infección crónica por el VHC o el SSp (59,60).

Las localizaciones principales del linfoma fueron descritos en 337 pacientes con SSp: (11,15,16,18-20,22,26, 27, 30, 36,39,41,42,49,50,61-63), donde 235 (70 %) pacientes desarrollaron linfoma en las glándulas salivales. Las glándulas salivales en las que surge el linfoma se especificaron en 132 casos (las glándulas parótidas en 100 casos, las glándulas salivales menores en 23 y las glándulas submaxilares en los nueve casos restantes). Los pulmones (7 %), el estómago (6 %) y los anexos oculares (5 %) se vieron afectados con mucha menos frecuencia. El destacado tropismo del linfoma relacionado con el SSp para afectar las glándulas parótidas se confirma claramente en varios estudios que mostraron que los pacientes con SSp tienen un riesgo de 22-260 veces mayor de desarrollar linfoma de células B de la glándula parótida y un riesgo de 90-1000 veces mayor de desarrollo del linfoma MALT de la glándula parótida en comparación con la población general (43,47,57).

MARCADORES PRONÓSTICOS

La identificación de marcadores para apoyar la toma de decisiones es fundamental para la medicina personalizada, especialmente en escenarios clínicos que son potencialmente mortales. A pesar de la amenaza de que el linfoma solo se aplique al 5 % de los pacientes con SSp, es de suma importancia tener marcadores que ayuden a los médicos a identificar qué pacientes pueden tener un riesgo mayor o menor de desarrollar linfoma y, por lo tanto, ingresar a aquellos pacientes con alto riesgo a programas de detección temprana. Los marcadores predictivos guían el desarrollo/uso de terapias personalizadas, mientras que

los marcadores pronósticos guían en otros aspectos de la atención médica y en la planificación de ensayos clínicos (64). Sin embargo, estos dos términos rara vez se definen estrictamente y a menudo se usan indistintamente. En esta revisión, hemos utilizado el término "factor pronóstico" de acuerdo con la definición propuesta por Clark y cols. (65) como una característica o medida que está asociada con el resultado clínico en ausencia de tratamiento o que puede considerarse como una medida de la historia natural de la enfermedad. La relación causal entre un factor pronóstico y el punto final del estudio (desarrollo del linfoma) solo puede establecerse mediante estudios que sigan un diseño prospectivo controlado (66). El número de factores pronósticos asociados con el desarrollo del linfoma en pacientes con SSp es amplio (Tabla 2).

MARCADORES EPIDEMIOLÓGICOS

Varios estudios realizados en una pequeña serie de pacientes han sugerido una influencia clave de la edad al momento del diagnóstico en el fenotipo del SSp en los dos extremos de la pirámide de edad poblacional (67). Un estudio no controlado encontró que los pacientes con un inicio temprano de la enfermedad desarrollaron linfoma con mayor frecuencia que aquellos con un inicio de la enfermedad a una edad avanzada (68), aunque los estudios posteriores en cohortes más grandes no han confirmado que la edad al momento del diagnóstico sea un marcador pronóstico del desarrollo del linfoma (19,22,26,69).

Sin embargo, la característica epidemiológica más homogéneamente relacionada con un mayor riesgo de linfoma es el género. El linfoma se diagnostica antes (70) y con una frecuencia mayor (39,41,48,55,71-73) (riesgo de 3 a 28 veces mayor) en los hombres en comparación con las mujeres, aunque algunos otros estudios no encontraron diferencias significativas (26,28). Un estudio reciente, el SIR estimado para todos los cánceres combinados fue mayor en hombres que en mujeres (2.29 vs. 1.87), y todos los SIR para los principales grupos hematológicos de cáncer fueron significativamente mayores en hombres que en mujeres (43 vs. 36) para múltiples mieloma y enfermedades inmunoproliferativas (74), frente a 16 para el linfoma de Hodgkin y 18 frente a 5 para el LNH, respectivamente) (39).

MARCADORES CLÍNICOS

Varios estudios han analizado las manifestaciones clínicas como posibles marcadores pronósticos del desarrollo del linfoma. Los síntomas sicca (ojos secos y boca seca) no se correlacionaron con el linfoma) (17,26,39,55).

En contraste, el análisis de la actividad sistémica órgano por órgano mostró correlaciones significativas, especialmente en tres dominios específicos del índice del EULAR de actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren (ESSDAI) (75):

TABLA 2. Factores pronósticos en el desarrollo del linfoma analizados en al menos 2 estudios prospectivos.

Factor pronóstico	Número de estudios		Rango de OR		Referencias
	Mayor riesgo (n)	Sin diferencias (n)	Valor mínimo	Valor máximo	
Edad al diagnóstico	1	4	--	--	20, 22, 26, 68, 69
Género masculino	3	3	1.58	28.73	26, 28, 39, 41, 48, 55, 71-73
Boca seca	0	4	--	--	12, 17, 26, 55
Ojos secos	0	3	--	--	17, 26, 55
Agrandamiento parotídeo	11	1	2.84	15.10	6, 14, 17, 19, 22, 25, 30, 36, 37, 41, 42, 55
Artralgias	0	2	--	--	12, 56
Esplenomegalia	5	1	3.97	19.90	12, 17, 20, 27, 37, 41
Linfoadenopatía	7	0	2.62	9.70	12, 14, 17, 20, 27, 37, 55
Púrpura cutánea/vasculitis	6	1	3.30	16.30	17, 19, 22, 30, 31, 37, 95
Actividad sistémica	5	0	1.07	2.58	28, 39, 49, 55, 69
Anemia	2	1	0.89	3.43	22, 27, 39
Leucopenia	3	1	0.51	8.70	22, 32, 39, 41
Linfopenia	3	2	2.12	16.47	20, 22, 27, 36, 39
Neutropenia	1	1	1.24	8.97	20, 39
ANA	0	4	1.15	2.56	17, 32, 39, 69
Factor reumatoideo	3	4	0.94	3.50	17, 19, 32, 36, 37, 39, 69
Anti-Ro/La	3	4	0.66	4.5	17, 19, 26, 37, 39, 69, 77
Niveles de C4 bajos	15	2	1.76	39.7	17, 19, 20, 22, 24, 25, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 39, 41, 95, 96
Niveles de C3 bajos	6	2	3.25	36.65	17, 19, 22, 32, 30, 39, 69, 96
Niveles de CH50 bajos	3	0	--	7.66	24, 69, 96
Crioglobulinas	10	2	1.9	22.3	20, 23, 27, 28, 29, 32, 36, 37, 39, 41, 69, 95
Igs	3	1	1.3	5.7	32, 37, 39, 97
Hipergamma/IgG elevada	2	1	2.54	4.06	19, 22, 32
CD4/CD8 < 0.8	3	0	--	10.92	19, 29, 61
Beta2-microglobulina elevada	2	0	--	1.9	16, 29
BAFF elevado	2	0	--	--	29, 35
Focus score	2	1	1.84	5.8	33, 37, 39
Estructuras de centro germinal ectópicas	2	1	--	7.8	24, 84, 85

ANA: anticuerpo antinuclear; BAFF: moléculas estimuladoras de células B; Igs: inmunoglobulinas; n: número; OR: odds ratios

ción con pacientes sin agrandamiento de la parótida. Esto es de sentido común teniendo en cuenta que dos tercios de los linfomas en el SSp surgen en las glándulas parótidas (los linfomas MALT surgen de poblaciones linfoides inducidas por inflamación crónica en sitios extranodales) y que estos linfomas de bajo grado a menudo tienen una tasa de progresión lenta e indolente. Kassan y cols. (10) describieron que el riesgo para los pacientes con agrandamiento de la parótida era considerablemente mayor que para los que no (66.7 vs. 12.5). Quartuccio y cols. (32) describieron recientemente que en pacientes que presentan agrandamiento de la parótida, solo aquellos que presentan otros biomarcadores pronósticos mostraron tener un mayor riesgo de linfoma.

 **Dominio de linfadenopatía:** las adenomegalias se han descrito de manera homogénea como un marcador pronóstico del desarrollo de linfoma en el SSp, junto con el antecedente de esplenomegalia (Tabla 2). El linfoma MALT se mantiene localizado de manera característica durante un período prolongado dentro del tejido de origen, a menudo se produce afectación de los ganglios linfáticos regionales y del bazo. Sin embargo, el agrandamiento difuso de los ganglios linfáticos es más típico de los linfomas no MALT. Solo un estudio ha analizado si la actividad en los diferentes dominios del ESSDAI podría correlacionarse con diferentes subtipos de linfoma en el SSp. Brito-Zerón y cols. (39) confirmaron que la actividad en el dominio de linfadenopatía al diagnóstico del SSp se asoció con un alto riesgo en todos los subtipos de neoplasia hematológica, mientras que la actividad en el dominio glandular solo se asoció con el desarrollo de linfoma MALT, la actividad en el dominio biológico con el linfoma no MALT y la actividad en los dominios constitucional, pulmonar y hematológico con el desarrollo de cánceres de células no B. Estos perfiles diferenciados de alto riesgo, que están presentes al diagnóstico del SSp, pueden ayudar a los médicos a identificar qué pacientes pueden tener un alto riesgo de desarrollar un subtipo específico de cáncer hematológico.

 **Dominio cutáneo:** la vasculitis sistémica (principalmente relacionada con las crioglobulinas) es una de las principales causas sistémicas de morbilidad y mortalidad en pacientes con SSp (76). Sin embargo, la expresión clínica de la vasculitis depende de la ubicación de los vasos afectados, aunque la piel es el órgano predominantemente involucrado. El ESSDAI clasifica a la actividad vasculítica cutánea como moderada o alta de acuerdo con la extensión cutánea (<0> 18 % del área de superficie corporal involucrada, respectivamente) y a la presencia de úlceras (alta actividad). La presencia de púrpura de la piel (complicada por úlceras o no) se ha relacionado de manera homogénea como un marcador pronóstico clave del desarrollo de linfoma en el SSp (Tabla 2). Recientemente, confirmamos una estrecha asociación entre la vasculitis crioglobulinémica (VC) y el linfoma, que fue más elevada en pacientes con VC (cociente de riesgos [HR] = 7,47) que en aquellos sin (HR = 2,56); Además, los pacientes con crioglobulinas negativas estaban protegidos contra

 **Dominio glandular:** se ha encontrado al antecedente de agrandamiento parotídeo como marcador pronóstico del desarrollo de linfoma en 11 de 12 estudios (Tabla 2) que confieren un riesgo de 3 a 15 veces mayor en compara-

el linfoma ($HR=0,39$) en comparación con los pacientes con VC. No todas las características incluidas en los criterios de la VC tenían el mismo peso de asociación con un mal resultado: la fiebre, la púrpura (tanto subjetiva como objetiva) y las úlceras cutáneas se asociaron con el linfoma, mientras que la afectación articular fue un factor protector. Estos resultados sugieren que algunas características cutáneas pueden tener una influencia más elevada en el pronóstico que otras, y la aplicación de los criterios de la VC puede ayudar a diferenciar entre la VC y la púrpura hipergammaglobulinémica (77) cuando un paciente con SSp se presenta con púrpura cutánea (78). En pacientes con SSp, la crioglobulinemia debe diferenciarse de la púrpura hipergammaglobulinémica, que está relacionada con la hiperactividad policlonal de células B, mientras que la VC es un proceso vasculítico impulsado por células monoclonales que debe considerarse como una condición prelinfomatosa (77,79).

MARCADORES DE LABORATORIO

Algunos marcadores séricos que forman parte del escenario biológico del SSp se han correlacionado con un mayor riesgo de desarrollo de linfoma, incluidas algunas características de laboratorio relacionadas con la estimulación policlonal de células B característica de la enfermedad (hipergammaglobulinemia policlonal sérica o niveles elevados de beta2-microglobulina y niveles elevados del factor activador de células B). Sin embargo, los marcadores de laboratorio que se describen con mayor frecuencia como marcadores pronósticos son las citopenias, especialmente un recuento bajo de glóbulos blancos. Theander y cols. (19) primero confirmaron que los pacientes con SSp pueden presentar linfocitopenia T CD4p, principalmente en asociación con anticuerpos anti-Ro, y los mismos autores confirmaron a la linfocitopenia T CD4p como predictor significativo de enfermedad linfoproliferativa. La leucopenia/linfopenia se ha confirmado como un marcador predictivo de linfoma en nueve estudios adicionales (Tabla 2).

MARCADORES INMUNOLÓGICOS

✍ Autoanticuerpos. Ningún estudio ha identificado al ANA positivo como un marcador de desarrollo de linfoma, (17,32,39,69), mientras que el papel pronóstico de los anticuerpos anti-Ro/La es controvertido. En 2002, Loannidis y cols. (17) describieron un mayor riesgo de desarrollar linfoma en pacientes portadores de anticuerpos anti-Ro y anti-La, aunque el análisis multivariado no confirmó esta asociación; usando un diseño de estudio diferente (estudio de casos y controles), el mismo grupo confirmó en el año 2002 que los anticuerpos anti-Ro/La eran predictores independientes para el desarrollo de LNH (37). Un estudio italiano multicéntrico que incluyó a 661 pacientes (77) también confirmó que los anticuerpos anti-La estaban relacio-

nados con el desarrollo de LNH, y que los pacientes con SSp negativos para anticuerpos anti-Ro/La tenían un menor riesgo de desarrollar linfoma y un nivel más bajo de expansión de células B (80). En contraste, los grandes estudios de otros países como Suecia (19), España (39,69) o Noruega (26) no encontraron asociación estadísticamente significativa.

✍ Marcadores relacionados con las crioglobulinas. Entre todos los marcadores pronósticos, aquellos relacionados con las crioglobulinas deben considerarse como los predictores más fuertes para el desarrollo de linfoma en pacientes con SSp (Tabla 2), incluidas las crioglobulinas séricas, los factores del complemento C3/C4, el FR y las inmunoglobulinas monoclonales séricas. Estos marcadores criorelacionados están estrechamente asociados con una mayor actividad de la enfermedad sistémica. Un estudio (67) informó una puntuación media de ESSDAI de 17.7 en pacientes con crioglobulinas, 11.3 en aquellos con C3 bajo y 9.2 en aquellos con C4 bajo, en comparación con 3.8 en pacientes con marcadores negativos, mientras que Quartuccio y cols. (81) también confirmaron que el ESSDAI y las puntuaciones clínicas del ESSDAI fueron significativamente más altas en pacientes con crioglobulinas positivas ($p<0,0001$, para ambas puntuaciones). La crioglobulinemia se asocia significativamente con los dominios del ESSDAI que están más estrechamente relacionados con el desarrollo del linfoma (constitucional, linfadenopatía, glandular, hematológico y biológico). Junto con las crioglobulinas, la hipocomplementemia es el otro factor pronóstico inmunológico clave en el SSp. Varios estudios en cohortes nacionales multicéntricas a nivel mundial han encontrado una asociación significativa entre los niveles bajos de complemento y las características sistémicas del SSp que se encuentran más estrechamente relacionadas con el linfoma (fiebre, vasculitis cutánea, crioglobulinemia) (82). La hipocomplementemia está estrechamente asociada con el desarrollo de linfoma y la muerte, aunque hay más estudios que encontraron una asociación con el desarrollo de linfoma y la hipocomplementemia del tipo C4 mas que para la hipocomplementemia del tipo C3 (82).

MARCADORES HISTOPATOLÓGICOS

La característica histopatológica clave del SSp es la sialoadenitis linfocítica focal (agregados múltiples y densos de linfocitos en el tejido glandular perivascular o periductal). Los requisitos para una evaluación histológica correcta son un número adecuado de lóbulos afectados y la determinación de una puntuación promedio del foco (*focus score*, FS). El hallazgo de un $FS \geq 1$ en 4 mm² de tejido glandular es denominado como sialoadenitis linfocítica focal (SLF). La presencia de un $FS \geq 1$ se considera como la manifestación histológica sugerente del SSp. Varios estudios han encontrado un fenotipo sistémico grave en pacientes que presentan un FS alto en una biopsia de glándula salival, y han correlacionado el FS con una frecuencia más alta de parotidomegalia, enfer-

edad sistémica, marcadores inmunológicos positivos y riesgo de linfoma (82).

Los centros germinales (CG) son estructuras que surgen en los folículos de células B de los órganos linfoides secundarios en respuesta a la estimulación antigénica. Salomonsson y cols. fueron los primeros en observar estos hallazgos en una gran serie de pacientes con SSp en 2003 (83). Varios estudios demostraron que los pacientes con CG en una biopsia de glándula salival tenían un FS más alto y una mayor frecuencia de parotidomegalia, afectación sistémica, hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos positivos (82). Theander y cols. también describieron una estrecha asociación entre los CG y el desarrollo de linfoma (24), aunque este hallazgo no ha sido confirmado por estudios posteriores (84,85). Algunas variaciones genéticas pueden explicar por qué las estructuras ectópicas similares a los CG están presentes solo en algunos pacientes con SSp, lo que respalda la hipótesis de que los pacientes con presencia de GC versus ausencia de GC podrían tener distintos fenotipos de la enfermedad (86).

ESCENARIO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DEL LINFOMA RELACIONADO CON EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Se considera que el LNH que surge en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas subyacentes tiene características específicas en comparación con el LNH diagnosticado en poblaciones no autoinmunes (87,88). Un reciente estudio chino confirmó diferencias significativas entre pacientes con LNH con y sin enfermedades autoinmunes asociadas (4), con una elevada frecuencia de afectación extranodal (87 %) y asociaciones significativas entre sitios extranodales específicos del linfoma y de las enfermedades autoinmunes. Aunque la supervivencia no difirió significativamente entre los pacientes con LNH con y sin enfermedades autoinmunes, un antecedente previo de tratamiento con corticosteroides sistémicos se asoció significativamente con una peor supervivencia (HR = 7.33, $p = 0.006$).

El escenario clínico y epidemiológico de la linfoproliferación relacionada con el SSp es altamente específico e incluye una gran cantidad de marcadores pronósticos, un amplio escenario histopatológico, la influencia potencial de los tratamientos recibidos o una historia natural aún poco clara que a menudo dificulta un diagnóstico temprano. Algunas recomendaciones prácticas podrían ayudar a los médicos a mejorar el proceso de diagnóstico cuando se sospecha una enfermedad linfoproliferativa en un paciente con SSp.

EFFECTO SINÉRGICO DE LOS MARCADORES PRONÓSTICOS

Los estudios más recientes que investigan el papel de los marcadores pronósticos en el desarrollo del linfoma re-

lacionado con el SSp proponen un modelo sinérgico de riesgo, ya que a medida que los pacientes presentan más factores pronósticos, mayor es el riesgo de desarrollar linfoma. Fragkioudaki y cols. (37) propusieron una puntuación de riesgo predictivo para el desarrollo de LNH que incluye siete marcadores pronósticos, y encontraron que los pacientes que presentaban al menos tres factores tenían un 40 % de probabilidad de desarrollar LNH, y que era del 100 % para aquellos que presentaban los siete factores pronósticos. Zhang y cols. (21) encontraron que el riesgo de malignidad se incrementó aproximadamente 30 veces en pacientes con tres o más factores de riesgo, en comparación con aquellos sin factores de riesgo (se incrementó solo 3 veces en aquellos pacientes que tienen un solo factor de riesgo), mientras que Retamozo y cols. (78) encontraron que cuantos más marcadores clínicos e inmunológicos relacionados con la vasculitis crioglobulinémica tenga el paciente con SSp, mayor será el riesgo de linfoma (tanto en los análisis univariados como en los multivariados). Quartuccio y cols. (32) utilizaron cuatro biomarcadores independientes e informaron que la sensibilidad para diagnosticar el linfoma en presencia de al menos dos de estos marcadores fue del 72 %, con una especificidad del 79 % y valores predictivos positivos y negativos del 44 % y 92 %, respectivamente.

CÓMO PREDECIR UN RIESGO DIFERENCIADO PARA LOS SUBTIPOS DE LINFOMA

Casi todos los estudios publicados en el SSp han relacionado los posibles marcadores pronósticos con el riesgo general de desarrollar linfoma. Sin embargo, el LNH comprende subtipos biológicamente y clínicamente heterogéneos, y varios estudios hematológicos han identificado diferentes perfiles de factores de riesgo entre los subtipos de linfoma. Los riesgos difieren estadísticamente de manera significativa entre los subtipos de LNH con los factores de historial médico (como enfermedades autoinmunes o infección por el VH), antecedentes familiares de leucemia y mieloma múltiple, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos y ciertas ocupaciones laborales (89). Debido a que los diferentes subtipos no solo tienen diferencias en las presentaciones clínicas, sino también una frecuencia diferente y, lógicamente, un enfoque terapéutico y pronóstico diferente, la identificación de factores predictivos para el desarrollo de los diferentes subtipos de linfoma de células B parece racional. Pocos estudios se han centrado en identificar diferentes perfiles de riesgo relacionados con los escenarios histopatológicos del linfoma en pacientes con SSp. En un estudio, la edad de los pacientes con LDLBC fue mayor que la de los pacientes con linfomas de células B de ZM (LMZBC), y el tiempo entre el diagnóstico del SSp y el linfoma fue más largo para el LDLBC (20). El mismo estudio identificó en el análisis multivariado que la crioglobulinemia, neutropenia, niveles bajos de C4, la linfadenopatía y la esplenomegalia como factores de riesgo independientes para el LMZBC, mientras que solo se identificó a la linfocitopenia como factor de riesgo para el linfoma no-MZBC (20). Se ha confirmado en un estudio re-

ciente que muestra el papel pronóstico de estos factores de riesgo que puede variar de acuerdo con el subtipo de cáncer hematológico. Brito-Zerón P y col. Encontraron un mayor riesgo de linfoma MALT en pacientes que presentan actividad sistémica, crioglobulinas positivas y niveles bajos de C3 al diagnóstico del SSp, mientras que el riesgo de linfomas de células B no MALT no estaba relacionado con la actividad sistémica, con la anemia, gammapatía monoclonal, crioglobulinas y los niveles bajos de C4 al diagnóstico del SSp, que son los principales factores de riesgo. Para los cánceres hematológicos no de células B, los factores de riesgo fueron la actividad sistémica, las citopenias (anemia, trombocitopenia y leucopenia) y la presencia de crioglobulinas (39).

TRATAMIENTOS Y RIESGO DE LINFOMA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Una pregunta importante para la linfomagénesis asociada con las enfermedades autoinmunes es el papel potencial de los agentes inmunosupresores y biológicos como factores pronósticos del desarrollo del linfoma (90-92). El uso de estas terapias es relativamente infrecuente en el SSp, y entre las terapias biológicas, las más utilizadas son las terapias contra las células B. La eficacia potencial de los tratamientos dirigidos contra las células B y si tales intervenciones reducen el riesgo de linfomagénesis es una pregunta abierta. Los efectos de la depleción de las células B en el SSp, como la reducción del número de manifestaciones extraglandulares o el número de CG en la glándula parótida, respaldan un papel potencial, pero se requieren más estudios para confirmar dichos hallazgos. Se necesitarán largos períodos de seguimiento y el uso de biomarcadores sustitutos para confirmar los cambios en el perfil de riesgo de linfoma antes de que esta pregunta pueda ser respondida definitivamente. Con respecto a la influencia de las terapias inmunosupresoras en el desarrollo del cáncer, recientemente hemos encontrado un mayor riesgo de desarrollar cáncer hematológico en pacientes que han recibido corticosteroides/inmunosupresores, aunque las diferencias no fueron significativas en el modelo ajustado, incluidos aquellos factores en los que se incluye la actividad sistémica. Debido a que los pacientes más activos son aquellos que fueron tratados principalmente con corticosteroides/inmunosupresores, el ajuste de las comparaciones para la actividad sistémica arrojó diferencias no significativas (91).

LINFOMA PREEXISTENTE

El linfoma preexistente se ha considerado tradicionalmente un criterio de exclusión para los criterios de clasificación del SSp. Sin embargo, los criterios de clasificación del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2016 no aceptan esta exclusión. Un estudio reciente (93) ha explorado si existen diferencias entre los pacientes con SSp con y sin linfoma preexistente en el momento del diagnóstico del SSp. El género masculino, las

adenomegalias, el linfoma MALT y el linfoma de las glándulas salivales fueron más frecuentes en pacientes con un linfoma preexistente. En una proporción sustancial de pacientes, particularmente en hombres, el SSp permaneció sin diagnosticar hasta después del diagnóstico del linfoma. No es raro en la práctica diaria que un diagnóstico de linfoma sea la primera pista para descubrir un SSp subyacente o no diagnosticado. El hematólogo puede ser el primer médico en preguntar a estos pacientes acerca de un historial previo de síntomas de sequedad, que, en la mayoría de los casos, datan de hace mucho tiempo. Los linfomas en las glándulas parótidas, las glándulas lagrimales y el paladar han sido publicados como el primer signo de SSp no diagnosticado (94).

RIESGO DIFERENCIADO DEL LINFOMA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO VERSUS EL ASOCIADO

En los últimos 50 años, la literatura científica ha utilizado el término "secundario" para pacientes con SS diagnosticado con otra enfermedad autoinmune sistémica y "primario" para aquellos sin. Esta terminología está en debate, y no existen pautas estandarizadas sobre cuándo/por qué estos términos deben usarse debido a una heterogeneidad significativa (y a veces arbitraria) para su uso. Se usa principalmente en pacientes con AR concomitante, esclerosis sistémica o LES, pero rara vez se aplica en aquellos con otras enfermedades sistémicas (sarcoidosis, vasculitis, síndrome antifosfolípido) o con enfermedades autoinmunes concomitantes específicas de órganos (tiroiditis autoinmune, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune). Además, algunos autores han utilizado el término "secundario" para pacientes con sequedad clínica que no cumplen con los criterios del SSp, y algunos autores han propuesto un uso diferenciado de acuerdo con la enfermedad asociada (asociada para pacientes con LES, secundaria para aquellos con AR). Sin embargo, la distinción entre SSp y asociado solo refleja una situación clínica de coexistencia o superposición encontrada con frecuencia en pacientes con enfermedades autoinmunes. Para el manejo práctico de los pacientes, no tiene sentido separar a los pacientes "primarios" y "secundarios" porque el objetivo clave debe ser el mismo, el manejo del SS en ambas poblaciones.

Varios estudios han sugerido un riesgo potencial diferenciado de desarrollo de linfoma en pacientes con SSp o asociado (10,12,13,43,46,56,57). Algunos estudios descriptivos no han reportado casos de linfoma entre pacientes con SS asociado en comparación con aquellos con enfermedad primaria (12,56), tres estudios han encontrado un mayor riesgo para pacientes con enfermedad primaria (10,13,43) y solo uno encontró un mayor riesgo en pacientes con enfermedad asociada en comparación con SSp (46,47). Con lo cual la población considerada con diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario o asocia-

do en estos estudios es heterogénea dado que no está bien definido si los pacientes realmente tienen síndrome de Sjögren o solamente sicca.

CONCLUSIONES

Investigaciones recientes respaldan la opinión de que el aumento en el número de factores de riesgo aumenta el riesgo de linfoma, pero la capacidad de predecir la linfomagénesis a partir de estos factores de riesgo identificados sigue siendo imperfecta. Al explorar la asociación entre el SSp y el riesgo de linfoma, se deben tener en cuenta varios factores, incluida la forma en que se diagnosticó la enfermedad (criterios de clasificación, códigos administrativos), la duración media del seguimiento o el estudio de covariables (índice de masa corporal, tabaquismo), consumo de alcohol, terapia inmunosupresora) que pueden sesgar los resultados.

Desde una perspectiva clínica, es obligatorio un seguimiento más cercano de los grupos de alto riesgo con evaluaciones longitudinales de todos los factores de riesgo conocidos, incluidos los marcadores relacionados con las crioglobulinas y el aumento de la actividad de la enfermedad según lo evaluado en particular por el instrumento ESSDAI.

La investigación ahora debe estar dirigida a comprender el mecanismo de la linfomagénesis en el SS y en el diseño de estrategias de intervención para prevenir tales eventos, con un objetivo específico dirigido a explorar la presentación clínica diferenciada y la predilección por subtipos específicos de linfoma, junto con estudios diseñados específicamente para explorar si el riesgo (o incluso el pronóstico) se ha reducido en los últimos años debido a un diagnóstico precoz. Hasta que futuros estudios confirmen esto, no podemos asegurar que la investigación sobre la predicción del linfoma en el SSp esté logrando su objetivo principal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16047.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ* 2012;344:e3821.
3. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: A prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1261-269.
4. Hu S, Zhou D, Wu Y, et al. Autoimmune disease-associated non-Hodgkin's lymphoma: A large retrospective study from China. *Ann Hematol* 2019;98:445-455.
5. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, et al. SS Study Group, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2016;75:348-355.
6. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-2344.
7. Theander E, Baecklund E. Cancer. In: Ramos-Casals M, Stone J, Moutsopoulos H (eds). *Sjögren's Syndrome. Diagnosis and Therapeutics*. London: Springer-Verlag, 2012. pp. 477-492.
8. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
9. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
10. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
11. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-772.
12. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2376-2380.
13. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control* 1997;8:201-204.
14. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-87.
15. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: A long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:245-253.
16. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: Clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467-472.
17. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-747.
18. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1062-1064.
19. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's

- syndrome: A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803.
20. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:284-293.
 21. Zhang W, Feng S, Yan S, et al. Incidence of malignancy in primary Sjögren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:571-577.
 22. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:415-423.
 23. Martel C, Gondran G, Launay D, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011;31:840-847.
 24. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organization in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363-1368.
 25. Baldini C, Pepe P, Luciano N, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:804-808.
 26. Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:816-821.
 27. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:1-9.
 28. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence of cancer in a nationwide population cohort of 7852 patients with primary Sjögren's syndrome in Taiwan. *Ann Rheum Dis* 2012;71:524-527.
 29. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One* 2013;8:e59868.
 30. Risselada AP, Kruijs AA, Bijlsma JW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:171-177.
 31. Abrol E, González-Pulido C, Praena-Fernández JM, Isenberg DA. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjögren's syndrome: 25-year experience. *Clin Med (Lond)* 2014;14:157-164.
 32. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: Results of a multicenter study. *J Autoimmun* 2014;51:75-80.
 33. Risselada AP, Kruijs AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1537-1540.
 34. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: Impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:839-844.
 35. Nocturne G, Seror R, Fogel O, et al. CXCL13 and ccl11 serum levels and lymphoma and disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:3226-3233.
 36. Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:977-985.
 37. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjögren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3766.
 38. Baldini C, Santini E, Rossi C, Donati V, Solini A. The P2X7 receptor-NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjögren's syndrome: A prospective, observational, single-centre study. *J Intern Med* 2017;282:175-186.
 39. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G, et al. SS Study Group GEASSEM. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol* 2017;10:90.
 40. Chiu YH, Chung CH, Lin KT, et al. Predictable biomarkers of developing lymphoma in patients with Sjögren syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Oncotarget* 2017;8:50098-50108.
 41. Sène D, Ismael S, Forien M, et al. Ectopic germinal center-like structures in minor salivary gland biopsy tissue predict lymphoma occurrence in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1481-1488.
 42. De Vita S, Gandolfo S, Zandonella Callegher S. The evaluation of disease activity in Sjögren's syndrome based on the degree of MALT involvement: Glandular swelling and cryoglobulinaemia compared to ESSDAI in a cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 112):1501-56.
 43. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009;125:398-405.
 44. Brom M, Moyano S, Gandino IJ, Scolnik M, Soriano ER. Incidence of Cancer in a Cohort of Patients with Primary Sjögren Syndrome in Argentina. *Rheumatol Int* 2019;39:1697-1702.
 45. Schenone LN, Pellet AC, Mamani M, et al. Development of lymphoma in patients with primary Sjögren syndrome. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2019;14: 69-74.
 46. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:51-60.
 47. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008;111:4029-4038.
 48. Ansell P, Simpson J, Lightfoot T, et al. Non-Hodgkin lymphoma and autoimmunity: Does gender matter? *Int J Cancer* 2011;129:460-466.
 49. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, et al. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One* 2015;10: e0116189.
 50. Kapsogeorgou EK, Papageorgiou A, Protogerou AD, Voulgarelis M, Tzioufas AG. Low miR200b-5p levels in minor salivary glands: A novel molecular marker predicting lymphoma development in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1200-1207.
 51. Tomi AL, Belkhir R, Nocturne G, et al. Brief report: Monoclonal gammopathy and risk of lymphoma and multiple myeloma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1245-1250.
 52. Friedman J, Schattner A, Shvidel L, Berrebi A. Characterization of T-cell large granular lymphocyte leukemia associated with Sjögren's syndrome: An important but under-recognized association. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:306-311.
 53. Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: A nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006;42:3028-3033.
 54. Mellemkjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 2008;58:657-666.
 55. Fallah M, Liu X, Ji J, Forsti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: A nationwide cohort study. *Ann Oncol* 2014;25:2025-2030.
 56. Kruijs AA, Hené RJ, van der Heide A, et al. Long-term follow up of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297-303.
 57. Engels EA, Parsons R, Besson C, et al. Comprehensive evaluation of medical conditions associated with risk of non-Hodgkin lymphoma using Medicare claims (MedWAS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1105-1013.
 58. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-1772.
 59. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101:2489-2495.

60. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* 2007;18:346-350.
61. Ismail F, Mahmoud A, Abdelhaleem H, Mamdoh A, Geneidy M, Kamal E. Primary Sjögren's syndrome and B-non-Hodgkin lymphoma: Role of CD4⁺ T lymphocytopenia. *Rheumatol Int* 2013;33:1021-1025.
62. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kroese FGM. Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1781-1784.
63. Zampeli E, Kalogirou EM, Piperi E, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Tongue atrophy in Sjögren syndrome patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Autoimmune epithelitis beyond the epithelial cells of salivary glands? *J Rheumatol* 2018;45:1565-1571.
64. Sechidis K, Papangelou K, Metcalfe PD, Svensson D, Weatherall J, Brown G. Distinguishing prognostic and predictive biomarkers: An information theoretic approach. *Bioinformatics* 2018;34:4139.
65. Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol* 2008;1: 406-412.
66. Dahlberg S, Liu PY. Prognostic factors in clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22: 193-196.
67. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. Sjögren Big Data Consortium. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: Analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 112):102-112.
68. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, et al. Young onset of primary Sjögren's syndrome: Clinical and immunological characteristics. *Lupus* 1998;7:202-206.
69. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1359-1362.
70. Gondran G, Fauchais A, Lambert M, et al. Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol* 2008;37:300-305.
71. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnstrom M, Eriksson P, et al. Longterm follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients. *Biol Sex Differ* 2017;8:25.
72. Anaya JM, Liu GT, D'Souza E, Ogawa N, Luan X, Talal N. Primary Sjögren's syndrome in men. *Ann Rheum Dis* 1995;54:748-751.
73. Baldini C, Pepe P, Luciano N, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:804-808.
74. Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:426-432.
75. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zerón P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open* 2015;1: e000022.
76. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:11.
77. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: Results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol* 2015;44:36-41.
78. Retamozo S, Gheitas H, Quartuccio L, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: Analysis of 515 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1443-1451.
79. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, et al;GEAS-SS SEMI Registry. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: Clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 112):121-129.
80. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, et al. Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmun Rev* 2015;14:1019-1022.
81. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, et al. GRIS Group (Gruppo di Ricerca Italiano sulla Sindrome di Sjögren). Correlation between ESSDAI and ClinESSDAI in a real-life cohort of patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:546-547.
82. Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Phenotyping Sjögren's syndrome: Towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 112):198-209.
83. Salomonsson S, Jonsson M V, Skarstein K, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48:3187-3201.
84. Johnsen SJ, Berget E, Jonsson MV, Helgeland L, Omdal R, Jonsson R. Evaluation of germinal center-like structures and B cell clonality in patients with primary Sjögren syndrome with and without lymphoma. *J Rheumatol* 2014;41:2214-2222.
85. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kroese FGM. Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1781-1784.
86. Reksten TR, Johnsen SJA, Jonsson MV, et al. Genetic associations to germinal centre formation in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1253-1258.
87. Jachiet V, Mekinian A, Carrat F, et al. French Network of systemic and immune disorders associated with hemopathies and cancer (MINHE-MON). Autoimmune manifestations associated with lymphoma: Characteristics and outcome in a multicenter retrospective cohort study. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1399-1405.
88. Grignano E, Mekinian A, Jachiet V, Coppo P, Fain O. Autoimmune and inflammatory disorders associated with lymphoid hematological malignancies. *Rev Med Interne* 2017;38:374-382.
89. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014:130-144.
90. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol* 2018;36:733-739.
91. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: A systematic review and metaanalysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1895-1904.
92. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: Effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis* 2014;73:138-142.
93. Vasaitis L, Nordmark G, Theander E, et al. Comparison of patients with and without pre-existing lymphoma at diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2018;1-6.
94. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, et al;Eular Sjögren Syndrome Task Force. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:137-156.
95. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
96. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, et al SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: A multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:81-89.
97. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: A key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun* 2012;39:43-48.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune:
Enfermedad intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea.

Recibido 30/03/2020

Aceptado 11/04/2020

Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea

Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis

Horacio Matias Castro, Joaquin Maritano Furcada, Valeria Scaglioni,
Cecilia Fernández, Francisco Paulin.

Resumen

La enfermedad pulmonar intersticial difusa es una manifestación extra articular frecuente en la artritis reumatoidea. Tiene implicancias en la sobrevida y la calidad de vida. La prevalencia es variable según los criterios para definirla. Los factores de riesgo para su desarrollo son: sexo masculino, mayor edad, actividad de enfermedad y tabaquismo entre otros. Conocer el subtipo de enfermedad pulmonar intersticial es relevante por sus implicancias pronósticas y de tratamiento. El más frecuente es el patrón de neumonía intersticial usual y en segundo lugar la neumonía intersticial inespecífica. La evaluación se basa en la clínica, las pruebas de función pulmonar y la tomografía de tórax. Alrededor de la mitad de los pacientes presentan una declinación pulmonar progresiva. No existe un consenso determinado sobre el tratamiento. Se deben considerar los riesgos y beneficios del mismo. La terapéutica se suele basar en inmunosupresores. En aquellos con perfil fibrosante progresivo los antifibróticos surgen como una nueva alternativa.

Palabras claves: artritis reumatoide; enfermedad pulmonar intersticial; diagnóstico; tratamiento.

Abstract

Interstitial lung disease is a common extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis. It has implications for survival and quality of life. The prevalence is variable according to the methodology used. The risk factors for the development described are: male sex, older age, disease activity and smoking, among others. Knowing the lung disease subtype is relevant for its prognostic and treatment implications. The most frequent pattern is usual interstitial pneumonia and secondly, non-specific interstitial pneumonia. Evaluation is based on clinical, lung function tests and chest tomography. About half of the patients have a progressive decline in lung function. There is no specific consensus on treatment in the absence of randomized clinical trials. Not all patients should receive treatment, and the risks and benefits of treatment should be considered. Treatment is usually based on immunosuppressants. In those with a progressive fibrosing profile, antifibrotics emerge as a new alternative

Keywords: Arthritis rheumatoid, Interstitial lung disease; Diagnosis; Therapeutics.

Horacio Matías Castro

Médico especialista en Neumonología.
Equipo de enfermedades pulmonares intersticiales difusas,
Sección de Neumonología,
Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina.

Joaquin Maritano Furcada

Médico especialista en Neumonología.
Equipo de enfermedades pulmonares intersticiales difusas,
Sección de Neumonología,
Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina.

Valeria Scaglioni

Médica especialista en Inmunología y Reumatología.
Equipo de enfermedades pulmonares intersticiales difusas,
Sección de Reumatología,
Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina.

Cecilia Fernández

Médica Especialista en Neumonología.
Neumóloga del Grupo Multidisciplinario EPID.
H.G.A. Juan A. Fernández. CABA. Argentina.

Francisco Paulin

Médico Especialista en Medicina Interna e Inmunología Clínica. Médico de planta de Clínica Médica.
Coordinador científico del Grupo Multidisciplinario de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID).
H.G.A. Juan A. Fernández. CABA. Argentina.

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Horacio Matías Castro

Hospital Italiano de Buenos Aires.
Perón 4190. C1199AB CABA. Argentina.
matias.castro@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria de causa desconocida que puede presentar múltiples manifestaciones extraarticulares (1). Se estima que estas manifestaciones extraarticulares pueden presentarse en el 40 % de los pacientes con AR a lo largo de su evolución (2). El compromiso pulmonar es frecuente, pudiendo afectar al parénquima, la vía aérea, la pleura y la vasculatura (3). La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) se destaca por su frecuencia e impacto en la sobrevida y calidad de vida (4,5). Aquellos pacientes con EPID relacionada a AR (EPID-AR) presentan un riesgo de muerte 3 veces mayor que los que presentan solo AR (6). Además la EPID puede preceder a la afectación articular en el 10-20 % de los casos (7,8).

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia disponible de la EPID-AR con respecto su epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de EPID-AR en la literatura es variable al depender de los criterios de definición (enfermedad sintomática, estudios funcionales respiratorios o radiología), los diseños utilizados y la población analizada. Si consideramos las manifestaciones clínicas la prevalencia de la EPID-AR es del 10-14 % (9,10) y asciende al 19-44 % si la evaluación utiliza la tomografía computarizada torácica (10-12).

No existen estudios epidemiológicos que informen la prevalencia de EPID-AR en la Argentina. Se ha registrado una prevalencia de compromiso pulmonar de un 59 % en un estudio realizado en Brasil (13). Sin embargo, limitaciones inherentes a los métodos de rastreo sugieren un subregistro de las EPID en este estudio. En Estados Unidos la prevalencia estimada es de 3.2 a 6 casos por 100.000 personas y la incidencia de 2.7 a 3.8 casos por 100.000 personas (14).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de EPID se relacionan con:

- ✍ Características del paciente: sexo masculino, genética y mayor edad (>60 años).
- ✍ Características de la enfermedad: factor reumatoideo (FR) +, anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (CCP) +, nivel de CCP, actividad de la enfermedad articular según el *Disease Activity Score* (DAS28) y años de evolución o duración de la enfermedad.
- ✍ Factores ambientales: el tabaquismo.

Existen algunas variables claramente asociadas, mientras que en otros casos la asociación es controversial, con resul-

tados discordantes entre los diferentes estudios. El género masculino, el tabaquismo y la actividad y severidad del compromiso articular se encuentran fuertemente ligados a la presencia de EPID en la mayoría de los estudios (4,15-19). Por el contrario, su relación con la positividad y los títulos de FR y anti-CCP y la edad del paciente no han tenido una asociación consistente en la bibliografía (6,15,20-23). Con respecto a la genética, una variante en el gen MUC5B (gen que codifica una proteína que confiere características lubricantes y fibroelásticas al mucus) se ha asociado con un incremento del triple de riesgo de desarrollar EPID-AR (24). A su vez la variante del MUC5B se ha asociado con el patrón de neumonía intersticial usual (usual interstitial pneumonia, UIP, por sus siglas en inglés), en la tomografía de tórax (24). Los alelos HLA-B40 (25), HBL-DRB1 (26) y HLA-DQB1 (27) se han asociado con el desarrollo de EPID-AR.

Se ha diseñado una regla de predicción clínica que incluye 5 factores (sexo masculino, tabaquismo, valores elevados de eritrosedimentación globular, valores elevados de otro sistema de evaluación de actividad articular inflamatoria en AR como el (Clinical Disease Activity Index-CDAI), y la presencia de otras manifestaciones extraarticulares), con 90 % de sensibilidad y 64 % de especificidad, aunque no ha sido sometida aún a validación externa (23). Otra regla de predicción, que incluyó género, edad, tabaquismo, anti-CCP y FR demostró un área bajo la curva ROC de 0.88 en dos cohortes (de entrenamiento y validación) (28). La performance del método mejoró a una AUC de 0.97 cuando se le agregaron tres marcadores moleculares. Múltiples marcadores moleculares como CA15-3, CA125, CA19-9 (29), MMP-7, IP-10/CXCL10 (30) y LOXL2 (31) han demostrado asociación con la presencia de EPID-AR. Sin embargo, su utilidad y aplicabilidad clínica resta por demostrarse.

La importancia de la determinación y el reconocimiento de factores de riesgo radican en la posibilidad de detectar en forma temprana el compromiso pulmonar y realizar un tratamiento adecuado y precoz, con el consecuente impacto en el pronóstico.

FISIOPATOLOGÍA

La citrulinización es el evento central en la patogenia de la AR. Por efecto de una enzima denominada peptidil arginina deaminasa, se produce la desaminación de la arginina, transformándose en citrulina (32). Como consecuencia, la proteína en cuestión incorpora epítopes inmunogénicos que pueden desencadenar fenómenos autoinmunes en individuos con predisposición genética. Este proceso conduce a la síntesis de anticuerpos antipéptidos citrulinados (altamente específicos de esta enfermedad) con el consecuente daño articular y pulmonar (6,33,34). Es sabido que la lesión sinovial está mediada por macrófagos activados en un perfil inflamatorio, neutrófilos, sinoviocitos tipo-fibroblastos, y que ciertas citoquinas, como el TNF alfa y la interleuquina 6 (IL6) juegan un rol importante (35).

Dado que la EPID y la sinovitis son dos manifestaciones de la misma enfermedad, es lógico suponer que los mecanismos que median el daño en ambos tejidos son los mismos. Sin embargo, hay elementos que permiten sospechar que esto no siempre es así. En primer lugar, existen tratamientos muy efectivos para el componente articular (por ejemplo los agentes anti-TNF), que no mejoran e incluso pueden ser perjudiciales para tratar el componente pulmonar (36–38). En segundo lugar, los infiltrados inflamatorios hallados en ambos tejidos son diferentes. En las piezas de pulmón predominan los infiltrados de linfocitos B formando en ocasiones folículos con centros germinales, mientras que en las piezas de tejido sinovial predominan los macrófagos, neutrófilos y los sinoviocitos tipo fibroblasto (34,39). Esto pareciera señalar que mientras los actores de la inmunidad innata son fundamentales en el daño articular, intervienen poco en el daño pulmonar, en el que la inmunidad adaptativa podría jugar un rol preponderante. En tercer lugar, es cada vez más reconocido que la EPID en pacientes con AR no siempre es de naturaleza inflamatoria, pudiendo ser en un porcentaje importante de pacientes una enfermedad primariamente fibrótica.

La EPID en pacientes con AR se presenta con dos fenotipos clínicos marcadamente diferentes. Por un lado se encuentran los pacientes con una patente tomográfica/histológica de tipo UIP, los cuales son predominantemente hombres, de edad avanzada, con mayor relación con el tabaco, y una sobrevivencia de alrededor de 3 años. A diferencia de estos, los pacientes con una patente diferente de UIP son predominantemente mujeres, de menor edad, y con una mejor sobrevivencia, representando el “polo inflamatorio” de la enfermedad (40).

Es posible que estos diferentes fenotipos están expresando diferentes mecanismos subyacentes. Tradicionalmente se consideraba la EPID como el impacto en pulmón de un fenómeno inflamatorio sistémico primariamente articular. Según esta hipótesis, la respuesta inmune frente a péptidos citrulinados en el pulmón daría lugar a un daño mediado por la inmunidad humoral y por células inflamatorias, principalmente de los perfiles Th1 y Th17 (35). Posteriormente, en una etapa de reparación, el perfil Th2 (a través de la IL4 e IL13) y el Th17 tendrían la capacidad de activar al fibroblasto, llevando a la fibrosis del intersticio pulmonar (41,42). En los últimos años se comenzó a plantear que la citrulinización de proteínas y el desencadenamiento de una respuesta inmune contra éstas podría tener su comienzo en un pulmón afectado por una EPID primaria (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática, FPI), dando lugar al daño articular en una segunda instancia (43). Apoya esta hipótesis el hallazgo de un fenotipo de EPID prácticamente indistinguible de la FPI en pacientes con AR y EPID tipo UIP, situación infrecuente en contexto de otras enfermedades del tejido conectivo (44,45). Esta última observación alerta sobre la posibilidad de que los mecanismos pro fibróticos de la FPI, dirigidos principalmente por la célula epitelial alveolar, estén involucrados en la UIP asociada a AR. Estudios recientes mostraron que ambas patologías comparten predisposición genética (por

ejemplo polimorfismos del promotor del MUC5B, o mutaciones del complejo telomerasa) lo cual pareciera avalar esta última hipótesis (24).

A modo de resumen, se podría decir que existen entonces dos fenotipos de EPID en pacientes con AR, que obedecen a diferentes mecanismos. Por un lado, habría un mecanismo tipo FPI, no inflamatorio, dirigido por la célula epitelial alveolar, de peor pronóstico, que podría anteceder al desarrollo de artritis en algunos casos (fenotipo UIP). Por otro, un mecanismo inflamatorio, con mayor participación de la inmunidad adaptativa, y con mejor pronóstico (fenotipo no UIP). En este contexto es necesario alcanzar un conocimiento aún más profundo de los mecanismos involucrados, para poder aplicar tratamientos dirigidos a blancos específicos.

SUBTIPOS DE ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS

La AR puede presentar diferentes subtipos de EPID. El patrón más frecuente es la UIP que se observa en el 40–62 % de los casos. En segundo lugar está la neumonía intersticial inespecífica (*non specific interstitial pneumonia*, NSIP, por sus siglas en inglés) que ocurre en el 11–32 % de los pacientes. Con menor frecuencia podemos encontrar: la neumonía en organización (NO), daño alveolar difuso, neumonía intersticial linfocítica y la neumonía intersticial descamativa (3,7).

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La evaluación consta de tres pilares fundamentales: manifestaciones clínicas, examen funcional respiratorio y la tomografía de tórax.

Presentación clínica

Los síntomas más frecuentes son la tos seca y la disnea de esfuerzo. Al examen físico, el 15 % de los pacientes pueden presentar acropaquias y en el 80 % pueden encontrarse rales crepitantes tipo velcro en la auscultación pulmonar (46). La severidad y extensión del compromiso pulmonar no se correlaciona necesariamente con la severidad de la AR (47).

Examen funcional respiratorio

Los estudios funcionales respiratorios cuantifican la fisiología pulmonar en forma reproducible y estandarizada, permitiendo estimar severidad, progresión y pronóstico (48). La patente espirométrica de las intersticiopatías es el patrón restrictivo, es decir la caída de la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) con una relación VEF1/CVF conservada (49). Esto se toma como equivalente a la disminución de la capacidad pulmonar total, la que puede ser medida por pletismografía, cosa que no suele hacerse al ser un estudio con menor disponibilidad. La difusión de monóxido de car-

bono (DLCO) suele estar significativamente más baja que la CVF y disminuir en forma más temprana, siendo el parámetro funcional más sensible para detectar la intersticiopatía. Debe mencionarse que ambos métodos pueden ser normales en presencia de intersticiopatías (12).

Sumado a lo anterior, al ser un estudio que demanda esfuerzo y operador dependiente, existe variabilidad entre maniobras, operadores técnicos, laboratorios e intra-pacientes. Cambios mayores al 10 % de CVF y 15 % de DLCO se consideran significativos en el seguimiento longitudinal, según diferentes estudios (49,50). Se demostró tanto en la caída del porcentaje del valor predicho (Ej: reducción de CVF de 70 a 60 %) como en el valor absoluto del valor basal (Ej: reducción de CVF de 2 L a 1.8 L) (51).

Imágenes

La tomografía de tórax de alta resolución es esencial para caracterizar el subtipo de EPID, valorar la progresión de la enfermedad y los posibles diagnósticos diferenciales. No está estandarizado a quiénes, cuándo y cada cuanto se debería repetir el estudio. Se sugiere realizar la tomografía en caso de síntomas o alteraciones del examen funcional respiratorio (resultados por debajo del límite inferior de la normalidad).

El patrón de UIP se caracteriza por presentar anomalías reticulares, panalización y bronquiectasias por tracción a predominio basal y subpleural (fig. 1A) (52). Los pacientes con AR pueden particularmente presentar panalización exuberante, en región anterior de los lóbulos superiores y tener el signo del borde recto (fig. 1B) (53). La NSIP se caracteriza por presentar opacidades en vidrio esmerilado, anomalías reticulares de predominio basal, bronquiectasias por tracción, líneas de respeto subpleural y ausencia de panalización (fig. 2). Por último la NO presenta consolidaciones con distribución subpleural y peribroncovascular (fig. 3) (54).

Se suele considerar compromiso extenso cuando hay presencia de fibrosis en >20 % de la tomografía, de acuerdo con la definición de Goh utilizada en esclerodermia (55).

Ecografía pulmonar

Puede utilizarse como herramienta de rastreo y monitoreo de EPID. Ofrece como ventajas el ser un método diagnóstico económico, seguro y no invasivo. Tiene una alta sensibilidad (95 %) y especificidad (82 %) para determinar la presencia de EPID en pacientes con AR (56). Como desventaja es un procedimiento operador dependiente y se requiere de una curva de aprendizaje.

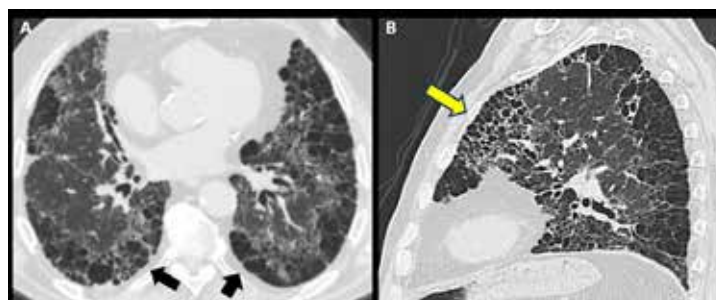


Figura 1. Tomografía de tórax con patrón de UIP. A) Panalización basal y subpleural (flechas negras) asociado a bronquiectasias y aumento del retículo. B) Panalización en lóbulo superior en el segmento anterior (flecha amarilla).

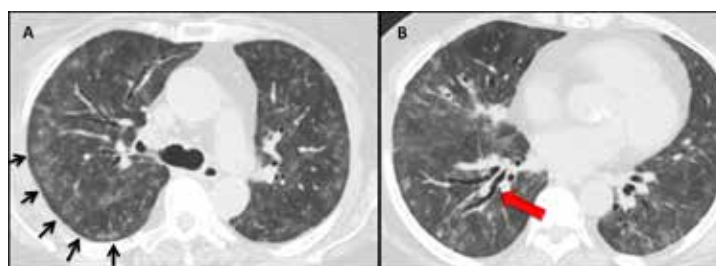


Figura 2. Tomografía de tórax con patrón de NSIP. A) Opacidades en vidrio esmerilado bilaterales asociado a línea de respeto subpleural (flechas negras). B) Bronquiectasias centrales (Flecha roja) y opacidades en vidrio esmerilado.

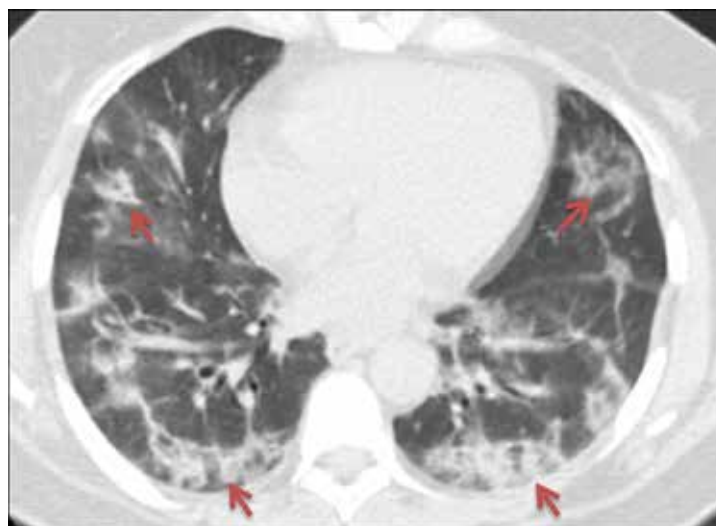


Figura 3. Tomografía de tórax con patrón de neumonía en organización. Consolidaciones de distribución periférica y peribroncovascular.

Broncoscopia y lavado broncoalveolar (LBA)

La broncoscopia y el LBA no suelen ser necesarios en el manejo habitual de los pacientes con EPID-AR. Su principal utilidad es excluir diagnósticos diferenciales, especial-

mente infecciones (57). La celularidad de LBA puede estar aumentada pero no presenta un patrón específico y no se correlaciona con la extensión de la enfermedad por tomografía (58).

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar usualmente no es requerida pero puede ser necesaria en situaciones en el que el diagnóstico de la enfermedad del tejido conectivo no esté claro o definido (47). Se sugiere realizar una biopsia cuando el compromiso pulmonar precede al articular o se sospecha un diagnóstico alternativo (toxicidad pulmonar por drogas, malignidad o infecciones). La biopsia transbronquial con fórceps suele ser inadecuada, por lo que en caso de ser necesaria, debe llevarse a cabo una criobiopsia pulmonar o una biopsia quirúrgica guiada por videotoracosopia. Dependiendo la sospecha diagnóstica y las comorbilidades del paciente.

En la anatomía patológica el patrón de UIP relacionado con AR se caracteriza por la presencia de pleuritis crónica, bronquiolitis folicular o celular con infiltrados intersticiales crónicos con un incremento de linfocitos CD4+ (59).

EXACERBACIÓN AGUDA

En una minoría de los casos, se puede presentar una exacerbación aguda de la EPID. No existe una definición reconocida para este cuadro en EPID-AR, por lo que se suele adaptar la correspondiente a exacerbación de FPI: “empeoramiento de la disnea e infiltrados pulmonares en tomografía de aparición aguda, sin una causa secundaria que lo explique” (60). En una serie retrospectiva, el 20 % presentó una exacerbación aguda durante su evolución, presentándose en general en pacientes de mayor edad, con patrón de UIP y relacionado con la administración de metotrexato (61). Es la complicación de mayor letalidad en EPID-AR, dado que tiene una mortalidad superior al 50 % intraevento (61).

EVALUACIÓN MULTIDISCIPLINARIA

Se recomienda que todos los pacientes con EPID-AR sean evaluados por un neumólogo con experiencia en EPID. Además, en los casos que existe dudas con respecto al diagnóstico o una intervención terapéutica, se sugiere un análisis de un comité de evaluación multidisciplinaria (CMD). El CMD es el método diagnóstico de referencia para pacientes con EPID (62). El mismo está compuesto por un neumólogo, radiólogo torácico, patólogo y reumatólogo. El CMD discute el diagnóstico, la severidad de la enfermedad, el tratamiento y la identificación de la progresión (63). En muchas ocasiones, las pruebas de función pulmonar, los síntomas y los datos de la tomografía son sugestivos pero inconclusos y el aporte del CMD suele ser fundamental.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se sugiere evaluar entre los posibles diagnósticos diferenciales: infecciones oportunistas, toxicidad pulmonar por drogas, insuficiencia cardíaca y malignidad. Los podemos clasificar también en función de su relación con los tratamientos biológicos (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de diagnósticos diferenciales de eventos adversos serios en EPID-AR.

Cuya causa está asociada al tratamiento biológico
Infecciones: incluidas infecciones frecuentes (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>) y por organismos atípicos (como <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , micobacterias atípicas, <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i>)
Insuficiencia cardíaca
Cuya causa probablemente esté asociada al tratamiento biológico
Progresión de EPID-AR preexistente (anti-TNF)
Neumonitis inducida por drogas
Enfermedad granulomatosa no infecciosa
Cuya causa no está asociada al tratamiento biológico
Tromboembolismo pulmonar
Exacerbación de EPOC
Malignidad

Fuente: Adaptado de: Jani, M. *et al.* Nat. Rev. Rheumatol (72).

El riesgo de infección está asociado al uso de inmunosupresores (64). La dosis de prednisona mayor a 10 mg/día se asocia a una mayor tasa de infecciones (65) y una dosis ≥ 20 mg/día durante al menos un mes aumenta el riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii*. Los agentes anti-TNF alfa pueden favorecer el desarrollo de micosis profundas e infecciones por micobacterias (tuberculosis y atípicas) (66).

Aunque la evidencia no es concluyente, el uso de infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab se ha asociado con la aparición y empeoramiento de la EPID (67,68). Además, el uso de metotrexato se asocia a un aumento del riesgo de neumonitis aguda (RR: 7.8) en EPID-AR (69). Sin embargo, en un metaanálisis realizado en pacientes que no presentan EPID, esta complicación no fue encontrada (70).

Los pacientes con AR tienen un riesgo incrementado de linfoma y cáncer de pulmón, comparado con la población general, relacionado con la autoinmunidad e inmunosupresión (71).

TRATAMIENTO

En la actualidad no hay ensayos clínicos controlados y randomizados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles. La mayoría de las recomendaciones se basan en series de casos, estudios de cohorte, opinión de expertos y extrapolaciones de los resultados obtenidos en otras enfermedades del tejido conectivo. No existe una indicación definida de tratamiento en pacientes con EPID-AR, y la decisión de iniciar una terapéutica

depende de la relación riesgos- beneficios, considerando principalmente la severidad y progresión de la enfermedad pulmonar intersticial. Además, se debe considerar el subtipo de EPID que presenta el paciente, dado que el patrón de UIP suele responder menos al tratamiento inmunosupresor. Los factores de riesgo de progresión de la EPID que se han descrito son: presencia de una capacidad pulmonar reducida, medida por DLCO y CVF, al momento del diagnóstico, y la caída de la función pulmonar durante el seguimiento (declinación >10 % de la CVF o DLCO a los 6 meses) (73). Además, la DLCO menor al 54 % se ha asociado a una mayor progresión y peor pronóstico de la enfermedad (74). En la tabla 2 se resumen los factores de riesgo de progresión de las EPID-AR.

Tabla 2. Factores de riesgo de progresión de EPID-AR.

Riesgo de progresión de EPID-AR	Alto	Bajo
Patrón tomográfico	UIP	NSIP
Extensión	>20 %	<5 %
CVF basal	<60 % del predictivo	>90 % del predictivo
DLCO basal	<54 % del predictivo	>80 % del predictivo
Cambios en CVF (6-12 meses)	≥10 %	≤5 %
Cambios en DLCO (6-12 meses)	≥15 %	≤5 %

La terapéutica se basa, en líneas generales, en la utilización de inmunomoduladores o inmunosupresores. Los pacientes que se suelen beneficiar con el tratamiento inmunosupresor son aquellos con patrón no UIP (principalmente NSIP y OP), jóvenes y los que presentan empeoramiento de los síntomas respiratorios, de las pruebas de función pulmonar y en la tomografía de tórax durante el seguimiento (5). En aquellos con patrón de UIP, el tratamiento con agentes antifibróticos podría ser una alternativa.

Teniendo en cuenta lo mencionado previamente, y a modo de resumen, se podrían considerar para tratamiento aquellos pacientes que presenten:

- ✍ Caída de la DLCO >15 % o CVF >10 % durante el seguimiento.
- ✍ Compromiso extenso en la tomografía de Tórax (>20 %).
- ✍ DLCO basal <54 %.
- ✍ CVF basal <70 %.
- ✍ Alteración de las pruebas funcionales respiratorias, menor del límite inferior de la normalidad, con síntomas respiratorio.

Antes del inicio de la terapéutica se debería individualizar cada caso en particular, teniendo en cuenta la presencia de comorbilidades y los deseos del paciente. A su vez el reumatólogo debe evaluar si existe actividad o compromiso de la enfermedad a nivel articular, mediante la medición de reactantes de fase aguda (eritrosedimentación o proteína C reactiva), índices de actividad de la enfermedad (*Disease Activity Score* [DAS 28], *Clinical Disease Activity Index* [CDAI], escala visual analógica del dolor y *Simplified Disease Activity Index* [SDAI]) y eventualmente realización de una ecografía doppler articular.

En la práctica clínica por accesibilidad y experiencia se suelen utilizar como primera opción de tratamiento los glucocorticoides e inmunosupresores como la azatioprina y micofenolato. Sin embargo en aquellos pacientes que necesitan terapia con biológicos la Sociedad Británica de Reumatología y la Sociedad Española de Reumatología sugieren como primera línea de tratamiento el uso del abatacept y rituximab (75,76).

Monitoreo sin tratamiento

Los pacientes asintomáticos con bajo riesgo de progresión, pueden ser monitoreados con evaluación clínica y pruebas de función pulmonar cada 6 a 12 meses, o a intervalos más frecuentes, en caso de aparición de síntomas. Sin embargo, las variantes tipo UIP deben ser monitoreadas rigurosamente por el mayor riesgo de progresión a fibrosis.

Corticoides sistémicos

Son tradicionalmente administrados como primera línea de tratamiento en EPID-AR, sobre todo en los subtipos no UIP. Sin, No existen estudios que demuestren cuál es la dosis óptima, la vía de administración (oral o endovenoso) ni el tiempo necesario de tratamiento en estos pacientes. La decisión de administrar pulsos endovenosos y la velocidad de descenso de la dosis deberá adecuarse a cada paciente en particular. La dosis utilizada suele ser prednisona 0.5 mg/kg/día durante 1 a 3 meses, con un descenso progresivo hasta lograr una dosis de mantenimiento de 10 mg/día vía oral (57). Se sugiere monitoreo de la glucemia, lípidos y la densidad mineral ósea. Todos los pacientes con corticoterapia crónica deberían recibir suplementos de calcio, vitamina D y evaluar la necesidad de agregar terapia antiresortiva para prevención de osteoporosis (77). Los pacientes que utilizan una dosis ≥20 mg de prednisona por día, durante un periodo mayor de 1 mes, deben recibir profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* (78).

Drogas modificadoras de la enfermedad reumática biológicas (bDMARD)

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B, induciendo muerte celular por varias vías: vía apoptosis, ADCC (citotoxicidad mediada por anticuerpos) y lisis dependiente del complemento. Administración y posología: Dosis de 1 gr basal y 1 gr a los 15 días, por infusión intravenosa lenta (79). Se administra cada 6 meses en función de la respuesta, aunque la duración óptima no ha sido determinada. Los eventos adversos más frecuentes son: aumento del riesgo de infecciones y reacciones relacionadas con la infusión. Se debe evaluar su suspensión en caso de infecciones recurrentes o hipogammaglobulinemia severa. Estudios observacionales han mostrado una estabilización o mejoría de las pruebas de función pulmonar y la tomografía de tórax en pacientes con EPID-AR, particularmente en los patrones de NSIP y de NO (80-82).

Abatacept

Es una proteína de fusión (CTLA4-Ig), un modulador selectivo de la coestimulación, inhibe la activación de los linfocitos T, uniéndose a los ligandos CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos. Puede administrarse en forma subcutánea o intravenosa. El principal evento adverso es el aumento del riesgo de infecciones. Un estudio observacional multicéntrico realizado en España demostró estabilización o mejoría en las pruebas de función pulmonar, escala de disnea y tomografía de tórax en hasta dos tercios de los pacientes (83). La Sociedad Española de Reumatología lo sugiere como opción más segura de tratamiento en pacientes con EPID-AR (76), y como alternativa al rituximab. Se encuentra en curso un ensayo clínico en fase II (NCT03084419).

Drogas modificadoras de la enfermedad reumática convencionales (cDMARDs)

Las drogas más utilizadas en esta categoría incluyen: azatioprina, mofetil micofenolato y ciclofosfamida. Sin embargo, la evidencia a favor del uso de estas drogas está limitada a series de casos y a la experiencia clínica. Además hay que tener en cuenta que el efecto de estas fármacos a nivel articular suele ser modesto (84,85).

Azatioprina

Es un inmunosupresor no selectivo que bloquea la síntesis de purina y la replicación de ADN en los linfocitos (79). Se utiliza en combinación con corticoides sistémicos. La dosis que suele utilizarse es de 1.5-2 mg/kg día vía oral, con un incremento progresivo de la dosis cada 2-4 semanas. Se debe solicitar un hemograma con recuento de plaquetas cada dos semanas en periodo de titulación de dosis y cada 4-6 semanas con dosis estables. También se recomienda monitorear el hepatograma cada 6-8 semanas (86). La determinación del polimorfismo genético de la tiopurina metiltransferasa nos permite pautar la dosis inicial individualizada de azatioprina. Una disminución en la actividad o en la concentración de esta enzima provoca la acumulación de metabolitos tóxicos. Esta prueba permite la identificación de pacientes que desarrollarán toxicidad hematológica severa secundaria al tratamiento con Azatioprina, y se recomienda su realización dependiendo de la disponibilidad en cada centro. Un estudio retrospectivo demostró una mejoría en la CVF y la DLCO en pacientes con EPID relacionada a enfermedades del tejido conectivo (87). Los eventos adversos más frecuentes son intolerancia gastrointestinal, supresión de la médula ósea e infecciones.

Mofetil micofenolato

Es un inhibidor de la proliferación linfocitaria (79). Un estudio retrospectivo demostró un incremento modesto en la CVF y mayor reducción en la dosis de prednisona (88). La dosis utilizada es de 1.5-3 gramos diarios, dividido en dos tomas y con titulación gradual. Los eventos adversos más frecuentes son: alteraciones gastrointestinales, citopenias e infecciones.

Es mejor tolerado que la azatioprina (87). Se sugiere realizar un hemograma a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-8 semanas.

Otras drogas: no existe suficiente evidencia para recomendar o desaconsejar el uso de tocilizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6) o tofacitinib (inhibidor de JAK kinasa). Existe un estudio observacional que sugiere un potencial beneficio del uso de tocilizumab (89).

Antifibróticos

La EPID-AR con patrón de UIP comparte características con la FPI (24,43). Los agentes antifibróticos han demostrado disminuir la progresión de la enfermedad en pacientes con FPI (90,91). Por este motivo surge como opción de tratamiento en las EPID-AR con patrón de UIP. En la actualidad disponemos del nintedanib (inhibidor triple de los receptores de tirosina cinasa, que presenta actividad antifactor de crecimiento derivado de plaquetas), antifactor de crecimiento de fibroblastos y antifactor de crecimiento vascular endotelial y la pirfenidona (reduce el factor transformador de crecimiento B y el factor de crecimiento plaquetario) (92). Un análisis *post hoc* del estudio INBUILD (93) demostró que el nintedanib disminuyó la caída de la CVF en enfermedades fibrosantes no FPI, incluso en el grupo que incluía EPID-AR (13 % de los sujetos incluidos en el estudio) (94). Por otra parte, se encuentra en curso el estudio NCT02808871, que evalúa la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la pirfenidona en relación al placebo, en pacientes con EPID-AR (95). En la figura 4 se resume el algoritmo de manejo de pacientes con EPID-AR.

Medidas generales

Se debe desaconsejar el hábito tabáquico, que es el único factor de riesgo prevenible. Todos los pacientes deben ser vacunados anualmente contra influenza y recibir una dosis de vacuna antineumocócica no conjugada (polisacárida 23 serotipos) (96,97). Aquellos que reciben inmunosupresores se les debe aplicar la vacuna antineumocócica conjugada (13 serotipos) (97).

Cuidados paliativos

Muchos pacientes presentan un deterioro de su calidad de vida por disnea y dolor en los últimos años de su vida. Por lo que se sugiere seguimiento con cuidados paliativos en fases avanzadas de la enfermedad (98).

Oxigenoterapia ambulatoria

Es una alternativa para aquellos pacientes con desaturación severa en la marcha y disnea de esfuerzo. Aunque es controversial, podría mejorar la calidad de vida, disnea y tolerancia al ejercicio (99).

Rehabilitación pulmonar

La rehabilitación pulmonar ha demostrado mejoras en la calidad de vida, disnea y tolerancia al ejercicio (100).

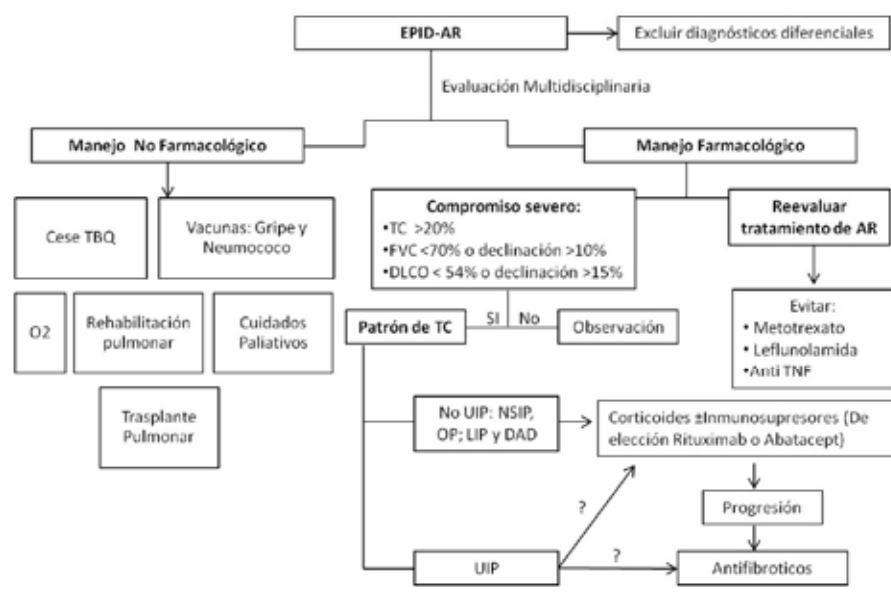


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de EPID-AR. Una vez excluidos los diagnósticos diferenciales los pacientes deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario para definir el manejo farmacológico y no farmacológico. Se deben considerar la severidad del compromiso pulmonar, el compromiso articular, el tratamiento con el que está el paciente y el patrón tomográfico.*: El tratamiento del patrón de UIP no está claramente determinado, la respuesta a inmunosupresores podría ser limitada por lo que el uso de antifibróticos surge como una alternativa promisorio. En aquellos con compromiso articular se podría utilizar inmunosupresores +/- agentes antifibróticos pero en ausencia de compromiso articular los antifibróticos surgirían como principal terapéutica. **Abreviaturas:** EPID-AR: enfermedad pulmonar intersticial relacionada con artritis reumatoidea; TC: tomografía computarizada; TBQ: tabaquismo; FVC: capacidad vital forzada; DLCO: difusión de monóxido de carbono; UIP: neumonía intersticial usual; NSIP: neumonía intersticial inespecífica; OP: neumonía en organización; LIP: neumonía intersticial linfocítica; DAD: daño alveolar difuso.

Trasplante pulmonar

Se debe considerar el trasplante pulmonar en aquellos pacientes que presentan un deterioro progresivo y severo de la función pulmonar, pese al tratamiento instaurado y que no presentan contraindicaciones para el mismo. La supervivencia posterior al trasplante es similar a otras enfermedades pulmonares intersticiales y los pacientes suelen presentar una mejoría en la calidad de vida (101).

MONITOREO

Se deben evaluar tanto la actividad y severidad del compromiso pulmonar como articular. El seguimiento del compromiso pulmonar se lleva a cabo con la espirometría y la DLCO. El intervalo suele ser entre 3 a 6 meses, dependiendo si es un paciente de alto o bajo riesgo de presentar EPID-AR o progresión de la misma. En caso de una declinación significativa en la función pulmonar, se debe considerar la solicitud de una tomografía de tórax de alta resolución. Con respecto a la actividad articular, siguiendo las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología, se sugiere llevar a cabo el DAS28, CDAI, SDAI, *Patient Activity Scale II* y *Routine Assessment of Patient Index Data* (102).

PRONÓSTICO

La EPID-AR es una enfermedad generalmente progresiva, con una supervivencia media de entre 3 y 8 años (103). Alrededor del 50 % de los pacientes presentan una caída del examen funcional respiratorio o progresión tomográfica durante su evolución. En una cohorte de EPID-AR seguida durante 5 años hubo un 40 % de caída en las pruebas de función pulmonar (73). En forma similar, un estudio de pacientes con EPID-AR preclínica demostró que a 18 meses de seguimiento, un 57 % tuvo progresión del compromiso pulmonar por tomografía de Tórax (11,73). Estudios poblacionales han demostrado que los grupos con EPID-AR duplican la mortalidad, comparado con pacientes con AR sin EPID (39 % vs.18.2 % a 5 años de seguimiento) (8).

Los aspectos clínicos, radiológicos y fisiológicos tienen un rol en el reconocimiento de pacientes con mayor riesgo a largo plazo. Se han descriptos como factores independientes de mortalidad: sexo masculino, mayor edad, mayor duración de enfermedad, mayor actividad articular, el patrón de UIP (comparado con NSIP), así como la CVF predicha al diagnóstico, la caída de la CVF mayor al 10 % y la DLCO predicha (48,73,102,103).

Un estudio de cohorte reciente de pacientes con EPID-AR determinó que un sistema de estadificación, combinando el uso de la tomografía con la espirometría, permitió clasificar a aquellos con fenotipo de fibrosis progresiva y menor supervivencia (105).

CONCLUSIÓN

La EPID es una manifestación extraarticular frecuente de la AR y con un fuerte impacto en la morbilidad y mortalidad. El subtipo de patrón más frecuente es la UIP y es relevante para el pronóstico y tratamiento. La evaluación multidisciplinaria es importante para el diagnóstico y manejo. La mayoría suele presentar una declinación progresiva de la función pulmonar. Históricamente la terapéutica se basó solamente en el uso de inmunosupresores, pero estudios recientes sugieren que los antifibróticos podrían ser una alternativa en aquellos con enfermedad fibrosante progresiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70: 212–224.
- Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62: 722–727.
- Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *European Respiratory Review*. 2015. pp. 1–16. doi:10.1183/09059180.00008014
- Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology*. 2010;49: 1483–1489.
- Proudman S, Lake F. Rheumatoid Arthritis and Lung Disease: From Mechanisms to a Practical Approach. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. pp. 222–238. doi:10.1055/s-0034-1371542
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62: 1583–1591.
- Lee H-K, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J-Y, Colby TV, et al. Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2005. pp. 2019–2027. doi:10.1378/chest.127.6.2019
- Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017;76: 1700–1706.
- Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease-associated Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011. pp. 372–378. doi:10.1164/rccm.201004-0622oc
- Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156: 528–535.
- Gochuico BR. Progressive Preclinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Archives of Internal Medicine*. 2008. p. 159. doi:10.1001/archinternmed.2007.59
- Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine*. 2019;98: e17088.
- Kawasaki AM, Pereira DAS, Kay FU, Laurindo IMM, Carvalho CRR, Kairalla RA. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry. *J Bras Pneumol*. 2015;41: 331–342.
- Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol*. 2019;46: 360–369.
- Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory Medicine*. 2012. pp. 1591–1599. doi:10.1016/j.rmed.2012.07.006
- Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2014. pp. 1676–1682. doi:10.1093/rheumatology/keu165
- Zou Y-Q, Li Y-S, Ding X-N, Ying Z-H. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatology International*. 2012. pp. 669–673. doi:10.1007/s00296-010-1665-1
- Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71: 1472–1482.
- Johnson C, Giles JT, Bathon J, Lederer D, Hoffman EA, Barr RG, et al. Smoking and Subclinical ILD in RA versus the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *PLoS One*. 2016;11: e0153024.
- Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, et al. High Levels of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Autoantibodies Are Associated with Co-occurrence of Pulmonary Diseases with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2011. pp. 979–982. doi:10.3899/jrheum.101261
- Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatol*. 2014;41: 1282–1289.
- Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y, et al. Anti-cyclic citrullinated Peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9: e92449.
- Paulin F, Doyle TJ, Mercado JF, Fassola L, Fernández M, Caro F, et al. Development of a Risk Indicator Score for the Identification of Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin*. 2019. doi:10.1016/j.reuma.2019.05.007
- Juge P-A, Lee JS, Ebsstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2018;379: 2209–2219.
- Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, Maini RN. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers*. 1991;9: 97–101.
- Song ST, Kim SS, Kim JY, Lee SY, Kim K, Kwon IS, et al. Association of Single Nucleotide Polymorphisms of PADI4 and HLA-DRB1 Alleles with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis-Related Lung Diseases. *Lung*. 2016;194: 745–753.
- Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, et al. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One*. 2012;7: e33133.
- Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Is Enhanced by Serum Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191: 1403–1412.
- Wang T, Zheng X-J, Ji Y-L, Liang Z-A, Liang B-M. Tumour markers in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34: 587–591.
- Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67: 28–38.
- Fu Q, Bai Y, Liu Y, Zhou J, Zheng Y. The serum level and significance of lysyl oxidase-like 2 in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2018;37: 193–198.
- Bax M, Huizinga TWJ, Toes REM. The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 2014. pp. 313–325. doi:10.1007/s00281-014-0429-5
- Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2009. pp. 1472–1483. doi:10.1002/art.24827
- Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2006;116: 3183–3194.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365: 2205–2219.
- Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial Lung Disease Induced or Exacerbated by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 122 Cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011. pp. 256–264. doi:10.1016/j.semarthrit.2010.11.002
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, BSRBR Control Centre Consortium. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. pp. 1086–1091. doi:10.1136/ard.2009.120626

38. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2015. doi:10.1186/s13075-015-0835-7
39. Tak PP, Bresnahan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: Advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2000. pp. 2619–2633. doi:10.1002/1529-0131(200012)43:12<2619::aid-ar1>3.0.co;2-v
40. Assayag D, Lee JS, King TE Jr. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review. *Medicina*. 2014;74: 158–165.
41. Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nature Reviews Immunology*. 2004. pp. 583–594. doi:10.1038/nri1412
42. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: an integral model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189: 1161–1172.
43. Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA, Ascherman DP, Rosas IO. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Shared Mechanistic and Phenotypic Traits Suggest Overlapping Disease Mechanisms. *Rev Invest Clin*. 2015;67: 280–286.
44. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clin Chest Med*. 2012;33: 123–149.
45. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136: 1397–1405.
46. Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, Kono M, Hozumi H, Hashimoto D, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med*. 2012;106: 1164–1169.
47. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70: 1544–1554.
48. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47: 588–596.
49. Martinez FJ. Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006. pp. 315–321. doi:10.1513/pats.200602-022tk
50. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168: 531–537.
51. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012. pp. 407–411. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201184
52. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198: e44–e68.
53. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Roentgenology*. 2018. pp. 307–313. doi:10.2214/ajr.17.18384
54. Elicker BM, Kallianos KG, Henry TS. Imaging of the Thoracic Manifestations of Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40: 655–666.
55. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177: 1248–1254.
56. Xie HQ, Zhang WW, Sun DS, Chen XM, Yuan SF, Gong ZH, et al. A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21: 93.
57. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5: v1–58.
58. Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol*. 2004 Feb;14(2):272–80.
59. Turesson C, Matteson EL, Colby TV, Vuk-Pavlovic Z, Vassallo R, Weyand CM, et al. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):73–9.
60. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194: 265–275.
61. Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, Sumikawa H, Colby TV, Kono M, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open*. 2013;3: e003132.
62. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018. pp. 138–153. doi:10.1016/s2213-2600(17)30433-2
63. Wells A, Devaraj A, Renzoni EA, Denton CP. Multidisciplinary Evaluation in Patients with Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. pp. 184–193. doi:10.1055/s-0039-1684020
64. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386: 258–265.
65. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35: 2585–2589.
66. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38: 1261–1265.
67. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014. pp. 613–626. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.09.005
68. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2014;4: e005615.
69. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatology*. 2014. pp. 803–812. doi:10.1002/art.38322
70. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350: h1269.
71. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17: 212.
72. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10: 284–294.
73. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69: 542–549.
74. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61: 517–521.
75. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis—Executive summary. *Rheumatology*. 2019. pp. 220–226. doi:10.1093/rheumatology/key207
76. Grupo GUIPCAR. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología.; 2019. Available: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/04/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>

77. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med*. 1993;328: 1747–1752.
78. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183: 96–128.
79. Jee AS, Corte TJ. Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Drugs*. 2019. pp. 1511–1528. doi:10.1007/s40265-019-01178-x
80. Yusof MYM, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology*. 2017. pp. 1348–1357. doi:10.1093/rheumatology/kex072
81. Fernández-Díaz C, Martín-López M, Carrasco-Cubero M, Reina-Sanz D, Rubio-Muñoz P, Urruticoechea-Arana A, et al. FRI0226 Rituximab in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter study. Poster Presentations. *BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism*; 2017. pp. 569.3–570.
82. Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM, Bernardes M, Martins P, Cordeiro I, et al. Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2019;38: 2001–2009.
83. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejías R, Ojeda-García C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48: 22–27.
84. Schiff M, Beaulieu A, Scott DL, Rashford M. Mycophenolate mofetil in the treatment of adults with advanced rheumatoid arthritis: three 24-week, randomized, double-blind, placebo- or ciclosporin-controlled trials. *Clin Drug Investig*. 2010;30(9):613–24.
85. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJ Jr, Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1992 Aug;35(8):849–56.
86. Belmont HM FDE. Pharmacology and side effects of azathioprine when used in rheumatic diseases. In: UpToDate (Internet). Available: <http://www.uptodate.com>
87. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med*. 2016;121: 117–122.
88. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013;40: 640–646.
89. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *Intern Med J*. 2019. doi:10.1111/imj.14670
90. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370: 2083–2092.
91. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370: 2071–2082.
92. Molina-Molina M. Futuro del tratamiento farmacológico en fibrosis pulmonar idiopática. *Archivos de Bronconeumología*. 2019. pp. 642–647. doi:10.1016/j.arbres.2019.05.008
93. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381: 1718–1727.
94. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30036-9
95. Solomon JJ, on behalf of the Trail Network, Danoff SK, Goldberg HJ, Woodhead F, Kolb M, et al. The Design and Rationale of the Trail1 Trial: A Randomized Double-Blind Phase 2 Clinical Trial of Pirfenidone in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Advances in Therapy*. 2019. pp. 3279–3287. doi:10.1007/s12325-019-01086-2.
96. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. *MMWR. Recommendations and Reports*. 2019. pp. 1–21. doi:10.15585/mmwr.rr6803a1
97. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019. pp. 1069–1075. doi:10.15585/mmwr.mm6846a5
98. Cho J, Zhou J, Lo D, Mak A, Tay SH. Palliative and end-of-life care in rheumatology: High symptom prevalence and unmet needs. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49: 156–161.
99. Visca D, Mori L, Tshipouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6: 759–770.
100. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017;72: 610–619.
101. Yazdani A, Singer LG, Strand V, Gelber AC, Williams L, Mittoo S. Survival and quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33: 514–520.
102. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:1540–1555.
103. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology*. 2014;19: 493–500.
104. Matteson EL, Zamora-Legoff JA, Krause ML, Ryu JH, Crowson CS. Comment on: Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis: reply. *Rheumatology*. 2017. p. 1825.
105. Jacob J, Hirani N, van Moorsel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, van Es HW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2019;53. doi:10.1183/13993003.00869-2018.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunidad de mucosas y patología

Enfermedad autoinmune: Enfermedades inflamatorias crónicas.

Recibido 14/10/2019

Aceptado 16/12/2019

Inmunopatogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales

Pathogenesis and treatments in Inflammatory Bowel Disease

Renata Curciarello^{1,2}, Cecilia Muglia^{1,2}, Paula Chavero³, Guillermo Docena^{1,2}.

1. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

2. Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos- IIFP (CONICET y UNLP), La Plata, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

3. Servicio de Gastroenterología. Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Renata Curciarello

renata.curciarello@gmail.com

Cecilia Muglia

cmugliaenator@gmail.com

Paula Chavero

paulachavero@gmail.com

Guillermo Docena

guillermo.docena@gmail.com

Resumen

Las enfermedades inflamatorias gastrointestinales son patologías inflamatorias crónicas que presentan una patofisiología multifactorial y su etiología es poco conocida. Si bien se trata de un conjunto de desórdenes que afectan el tracto gastrointestinal, los más conocidos y caracterizados son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. No se conoce exactamente la patogénesis de las mismas, pero tienen en común que el proceso inflamatorio es consecuencia de una activación sostenida del sistema inmune asociado a la mucosa gastrointestinal, con la participación de células de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa, básicamente linfocitos Th1 y Th17. En estas patologías se observa la alternancia de períodos de actividad inflamatoria o recaída y de remisión, desconociéndose las causas de este fenómeno. La mejor comprensión de este proceso es imprescindible para el desarrollo de nuevas terapias que permitan controlar la inflamación y el daño tisular, y restituir la homeostasis intestinal. Las terapias biológicas constituyen terapias emergentes, algunas de las cuales han mostrado ser altamente efectivas. Sin embargo, el alto porcentaje de pacientes no respondedores determina que se deban profundizar los estudios para desarrollar tratamientos más eficaces.

Palabras claves: inflamación, intestino, tratamientos, biológicos, sistema inmune.

Abstract

Inflammatory bowel diseases are multifactorial and chronic inflammatory disorders with a partially unknown etiology. These pathologies comprise two well-defined diseases that mainly affect the gastrointestinal tract: the Crohn's disease and Ulcerative colitis, among others. Although the pathogenic mechanisms have been thoroughly described, its origin is unknown. It is well characterized that the immune system associated with the gut is activated, and the sustained inflammation promotes the damage in the tissues. Immune cells from the innate (neutrophils, macrophages and eosinophils) and adaptive (B and T lymphocytes-Th1 and Th17) effector immune arms are involved. It is a relapsing condition in which alternating periods of activation and remission are observed, and the underlying mechanisms are not understood. For the development of novel and promising therapies that reverse the inflammation and restore homeostasis, new insights on the immuno-pathogenic mechanisms should be unveiled. Biologics are widely used, and they have shown a high efficacy. Nevertheless, a high percentage of patients become non-responders, and hence new treatments should be developed.

Keywords: Microbioma, Inflammation, Gut/Intestine, Inflammatory Bowel Disease, Biological Treatments, Immune System.

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Guillermo Docena

Dr. Guillermo H. Docena,
Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos
IIFP (CONICET y UNLP),
Boulevard 120 número 1489, La Plata,
Prov. de Buenos Aires, Argentina.
Email: Guillermo.docena@gmail.com

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FUNCIONES DE LAS MUCOSAS

Los órganos que contienen a las diferentes mucosas reúnen ciertas características que los hacen diferentes a otros tejidos del organismo desde el punto de vista del sistema inmune. Esto obedece a que en las mucosas existe un permanente e intenso desafío por parte de una enorme variedad de antígenos por su condición de estar en contacto con el ambiente. La particularidad de estos tejidos es que una delgada capa de células epiteliales funciona como una barrera física o interfase, separando las células del estroma de los antígenos ambientales, antígenos de la dieta, microorganismos patógenos y no patógenos, y productos metabólicos generados por los mismos (Figura 1). Dicha capa de células epiteliales es vulnerable a la invasión por microorganismos patógenos por lo cual debe estar equipada con un robusto sistema de defensa. Sin embargo, existen estructuras en las cuales se produce la traslocación del contenido luminal al interior, lo que permite muestrear los antígenos y controlar la fisiología del tejido mucosal. Esto significa que las mucosas constituyen el principal sitio de desafío antigénico del organismo. Al mismo tiempo, las mucosas cumplen una función central de intercambio de nutrientes, metabolitos y gases. La permeabilidad de los mismos ha significado durante la evolución la principal vía de ingreso al organismo de los microorganismos. Por ser la mayor superficie expuesta del organismo, las mucosas constituyen un sitio anatómico donde gran cantidad de patógenos invaden y colonizan para replicarse. En términos comparativos la superficie de la piel de un adulto es de 1.7-2 m², mientras que la de la mucosa que recubre el tracto gastrointestinal y respiratorio es de aproximadamente 400 m², lo cual representa una superficie expuesta 200 veces mayor. Esto se ve reflejado en que las principales enfermedades infecciosas afectan a los tractos digestivo y respiratorio (1,2).

Este complejo sistema de células y moléculas asociados a los tejidos mucosales se denomina sistema inmune de mucosas (SIM), siendo el más complejo y mejor descrito hasta el momento el asociado al tracto gastrointestinal. Para tener una idea de la magnitud de la interacción entre componentes de la mucosa intestinal y el contenido de microorganismos del lumen, se estima que existen trillones de microorganismos (con más de las 1.000 especies bacterianas), lo cual iguala o supera la totalidad de células del organismo; asimismo la cantidad de antígenos dietarios a la que estamos expuestos a lo largo de la vida supera las 1-3 toneladas. Por lo tanto, en el intestino el SIM asociado debe asegurar la preservación de aquellos componentes antigénicos necesarios para el huésped (microorganismos no patógenos o comensales y antígenos dietarios), frente a los cuales desarrolla distintos mecanismos denominados de tolerancia, pero al mismo tiempo debe tener la capacidad de inducir una activación inmune rápida y efectiva frente a la presencia de microorganismos patógenos, para su control y/o eliminación. Esto determina que el SIM debe funcionar altamente regulado, situación que se deno-

mina homeostasis inmunológica (3-5). Cualquier situación que no se corresponda con la descripta determinará que el sistema deje de funcionar en forma homeostática y exista riesgo de generar una patología, cuya principal característica es la inflamación (6,7). Entre las patologías asociadas a un mal funcionamiento del SIM del tracto gastrointestinal se encuentran las enfermedades inflamatorias del mismo, entre las cuales las más prevalentes son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Aquí el SIM intestinal se encuentra desregulado, generando una inflamación crónica que daña el tejido y se sospecha que no existe una única causa. La hipótesis más aceptada es que la activación constante y aberrante de las células inmunes se produce frente a componentes de la microbiota, y esto sería como consecuencia de una base genética de susceptibilidad individual, junto a factores externos disparadores relacionados con el medio ambiente, estilos de vida, etc. (Figura 1) (8,9).

GENERALIDADES SOBRE LOS MECANISMOS DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA ORAL. ROL DE LA MICROBIOTA

Las mucosas alojan el 60-80 % de todos los linfocitos B y T del organismo, e inclusive es posible encontrar poblaciones y subpoblaciones celulares que son exclusivas de estos tejidos. Asimismo, aquí se aloja casi el total de los macrófagos del organismo y numerosas células dendríticas. Por otro lado, la forma en que los antígenos alojados en el lumen intestinal son muestreados o llegan a las células dendríticas del tejido mucosal resulta crítico para definir el tipo de mecanismos que se inducirán: tolerancia o activación inmune específica. Dado que todo el contenido luminal de cualquier mucosa es antigénico, y por lo tanto con capacidad de activar al sistema inmune, éste se encuentra dotado de complejos circuitos encargados de evitar la activación inmune frente a los mismos, para evitar estados inflamatorios sostenidos en el tiempo. Sin embargo, cuando se trata de un microorganismo patógeno con capacidad de invadir debe activarse inmediatamente la inmunidad mucosal. Este escenario requiere una gran variedad de células reguladoras que dan origen a distintos mecanismos, que en el caso del intestino, se denominan en su conjunto tolerancia oral (3,10,11). Inclusive, dependiendo de la mucosa y de la porción de la misma, estos mecanismos pueden ser variados. En este complejo y altamente regulado sistema, la composición de la microbiota, y principalmente los metabolitos por ella generados, es fundamental para alcanzar y mantener un estado de homeostasis permanente. Actualmente es sabido que existe un control bidireccional entre los componentes de la microbiota y las células del sistema inmune. Esto determina que frente a alteraciones de uno u otro se producirán cambios locales (y probablemente sistémicos) que se reflejarán en la inducción de procesos inflamatorios. Dado que la composición de la microbiota es propia de cada individuo, varía según la mucosa (cavidad bucal, intestino delgado, intestino grueso, etc.), la edad (desde la etapa intra-

uterina) y otros factores externos (dieta, antibióticos, etc.), el SIM asociado debe tener capacidad de controlar estos cambios y adaptarse para evitar la instauración de inflamación.

En los últimos años hemos alcanzado un mayor conocimiento de cómo funciona esta simbiosis en homeostasis, proceso que refleja un desarrollo evolutivo el cual nos ha dotado de importantes funciones aportadas por los genes de los microorganismos. Se estima que el número de genes de la microbiota, o microbioma, es 150-200 veces superior al de las células del organismo, y esto se traduce en funciones metabólicas complementarias que han determinado que se considere al lumen intestinal como un órgano más de nuestro organismo. Entre estas funciones se encuentra la de inducir y modular el sistema inmune de mucosas. Por esta razón en todas las mucosas existe una microbiota y un SIM asociados.

El desarrollo de nuevas metodologías para caracterizar en forma masiva su composición (secuenciación completa de los genomas de la microbiota) ha permitido realizar notables avances en cuanto al conocimiento de cómo ciertas patologías, inmunes y no inmunes, están relacionadas a cambios en la composición de la microbiota. Esto ha permitido clasificar a la microbiota en microbiota saludable o sana y microbiota enferma o disbiosis. De esta manera una disbiosis podría vincularse a la patogénesis de enfermedades con base inmunológica (alergia, enfermedad de Crohn, celiaquía, autoinmunidad, cáncer, etc.), metabólica (diabetes, obesidad, aterosclerosis, etc.) o psiquiátrica (demencia, autismo, etc.) (12).

Como mencionamos anteriormente, la microbiota es determinante para la regulación de los mecanismos de tolerancia. De esta manera se conocen algunas especies bacterianas que son fundamentales para la inducción de los linfocitos T regulatorios o Treg, y de los circuitos regulatorios asociados. En intestino humano los filum más abundantes son Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias (incluyen el orden Enterobacterias) y Actinobacterias. Los dos primeros filum son los más abundantes y las Proteobacterias constituyen menos del 1 % en adultos sanos; aquí se ubican bacterias patógenas y oportunistas como: *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter* y *Escherichia coli*. Existe un número creciente de trabajos que han demostrado cómo especies individuales de bacterias comensales (17 especies de *Clostridium*, *Bacteroides fragilis*, etc.) son importantes para la inducción de Treg productores de IL-10 o TGF- β ; se conocen inclusive los metabolitos o componentes generados por estas bacterias que son los responsables de su inducción (13-15). Por lo tanto, es importante comprender cómo se establece la microbiota desde antes del nacimiento, cómo varía con la edad, qué factores determinan sus variaciones, y cómo las distintas disbiosis dan origen a determinadas enfermedades, de manera de poder establecer una relación entre la disbiosis y una determinada inmunopatología, como las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) (16,17). Inclusive, dado que es posible modificar la composición de la microbiota y

restablecer la homeostasis intestinal, se considera actualmente como una posibilidad terapéutica el trasplante de materia fecal como procedimiento para restituir la homeostasis intestinal. Este tipo de terapias aún muy incipientes, no sólo están dirigidas a inmunointervenir la mucosa intestinal, sino que, y aprovechando que las distintas mucosas se encuentran intercomunicadas entre sí, es posible manipular un tejido distante (18).

PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES

Las enfermedades inflamatorias intestinales incluyen principalmente a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn. Son enfermedades crónicas del tracto gastrointestinal, progresivas y discapacitantes con un importante compromiso de la calidad de vida de los pacientes. Si bien no se conoce exactamente su etiología, existen trabajos como hemos mencionado anteriormente, que demuestran que su patogénesis estaría relacionada a una disbiosis intestinal (Figura 1).

Alteraciones a nivel del compartimento epitelial, mutaciones en el gen NOD2 (genera déficit en la síntesis de péptidos antimicrobianos o defensinas) por ejemplo, posibilitan la traslocación de microorganismos del lumen intestinal al interior del tejido con la consiguiente activación del sistema inmune y la instauración de un foco inflamatorio (18). De sostenerse en el tiempo se produce un daño de la barrera epitelial, por lo cual las células del SIM quedan expuestas al contenido intestinal y esto determina un agravamiento del proceso inflamatorio. En estos casos los mecanismos de tolerancia son defectuosos y se pierde el control de la activación inmune. Este complejo, y aún no del todo comprendido, proceso activa otro tipo de células como los fibroblastos que se transforman en miofibroblastos, células muy activas en la secreción de metaloproteasas y colágeno, responsables del remodelamiento tisular observado en estas patologías. Por lo tanto se considera que la microbiota sería la responsable de la activación del sistema inmune, el cual da origen al proceso inflamatorio crónico que activa células inmunes y no inmunes para finalmente generar el daño tisular. Esto ocurre principalmente en enfermedad de Crohn y tiene consecuencias muy severas (perforaciones, fistulas, estenosis, etc.).

Por lo tanto, si bien se desconocen los factores disparadores de estas patologías (genéticos y ambientales), es sabido que el sistema inmune es el responsable de generar el proceso inflamatorio crónico, que determina que células como los neutrófilos y miofibroblastos sean los que producen el daño tisular.

MECANISMOS INMUNES INVOLUCRADOS EN LA INFLAMACIÓN

En la enfermedad de Crohn el proceso inflamatorio generalmente afecta el ileum y colon, aunque puede incluir

cualquier sección desde la boca al ano, o inclusive órganos extraintestinales como el hígado, piel, ojos, etc. (colangitis esclerosante, espondilitis, etc.). Las lesiones en intestino son transmurales y discontinuas y se caracterizan por un marcado infiltrado inflamatorio mononuclear (mucosa y submucosa), presencia de granulomas, úlceras fistulizantes, estenosis por la marcada fibrosis, etc.

En la colitis ulcerosa, el recto se encuentra principalmente afectado, con lesiones continuas que afectan exclusivamente la mucosa. La inflamación se caracteriza por un infiltrado celular dominado por neutrófilos, linfocitos B y T y macrófagos. Los neutrófilos pueden infiltrar el compartimento epitelial y acceder a las criptas generando las criptitis y abscesos, que en su conjunto afectan la formación de mucus por células *goblet* y aumentan el recambio de las células epiteliales. La desaparición de las capas de mucus determina que el contenido del lumen entre en contacto directo con las células epiteliales, induciendo su activación sostenida y consecuente apoptosis. También aquí, y a diferencia de lo que ocurre en la inflamación de la enfermedad de Crohn, se produce un aumento de la frecuencia de linfocitos B y células plasmáticas productoras de IgG. El daño celular local y la activación inmune generalizada y desregulada determinan que se generen anticuerpos IgG específicos de antígenos de la microbiota y de autoantígenos.

Este tipo de procesos inflamatorios suelen ser crónicos y recidivantes, y generan dolor abdominal, diarrea, y sangrado rectal, con pronóstico en algunos casos de evolución a cáncer colorrectal. Como se mencionó anteriormente se desconocen las causas tanto de la heterogeneidad en la presentación clínica, como de la evolución a complicaciones más severas. En algunos casos las complicaciones pueden relacionarse con la extensión y severidad de la actividad inflamatoria. A pesar de los notables avances en la metodología disponible para caracterizar la composición genética, la composición de la microbiota, como de los mecanismos inmunológicos asociados, junto a la disponibilidad de una gran variedad de modelos animales y manipulación genética de los mismos, poco se ha avanzado en el conocimiento de los factores que determinan la heterogeneidad descrita. En las últimas décadas se han identificado numerosos genes de susceptibilidad que darían origen a la respuesta inmune mucosal exagerada frente a componentes de la microbiota. Se han descrito polimorfismos en genes que afectan tanto la inmunidad innata, como la adaptativa, y se considera a estas patologías como poligénicas. El primero de estos genes descrito es el IBD1 que codifica para NOD2 (receptor intracelular de muramil dipéptido o péptido glicano de bacterias Gram positivas y negativas, y RNA viral), y se han descrito 3 polimorfismos en los que se produce pérdida de función o secreción de defensinas (19). Luego de los estudios GWAS (desde el 2005) y los meta-análisis (desde el 2008) se han identificado aproximadamente 100 genes de susceptibilidad, muchos de los cuales están relacionados con el sistema inmune (reconocimiento de la microbiota, células epiteliales y activación del sistema in-

mune), aunque para la mayoría de los mismos se desconoce su rol en la inducción del proceso inflamatorio (20). Esto refleja una vez más la complejidad de estas patologías. Sin embargo, un reconocimiento o control defectuoso de la microbiota sería el responsable de una activación aberrante de la inmunidad innata, que involucra la vías intracelulares NF- κ B e inflammasoma en las células epiteliales. Por lo tanto, la activación de las células epiteliales genera la síntesis y secreción de quimoquinas y citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , etc., que median el reclutamiento de otras células como células dendríticas, macrófagos y linfocitos T. Por otro lado, las células epiteliales en estas condiciones dejan de producir factores antiinflamatorios como IL-10, TGF- β , IL-22, TSLP, IL-25, etc. exacerbando las condiciones de activación de las células del SIM. Como consecuencia de la presencia de un entorno inflamatorio crónico se altera la permeabilidad intestinal (se modifica la expresión de las proteínas que forman las uniones estrechas entre las células epiteliales), las células endoteliales secretan quimoquinas y citoquinas, células estromales secretan enzimas, colágeno y metalo-proteasas que degradan la matriz extracelular y este proceso genera un remodelamiento tisular. Una característica a remarcar de las células que forman parte del SIM es su alta capacidad migratoria. Estas células migran entre distintos SIM y entre distintos tejidos, a través de vasos linfáticos y sanguíneos. Una molécula que es clave en el reclutamiento de células al intestino es la integrina $\alpha 4\beta 7$, que mencionaremos más adelante como importante blanco terapéutico.

El descubrimiento de nuevos genes de susceptibilidad asociados a EII ha posicionado a los mecanismos de la inmunidad innata como centrales en la patogénesis de estas enfermedades, siendo los mecanismos adaptativos actores secundarios. El número de células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos) se encuentran aumentados en la lámina propia, y son una fuente celular importante de citoquinas pro-inflamatorias como IL-23, IL-12, TNF- α e IL-6 en períodos de actividad. Este escenario es propicio para la activación de linfocitos T y diferenciación a linfocitos Th1 y Th17, característicos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Asimismo, entre los polimorfismos descritos se encuentran genes para el receptor de IL-23 y de TNF, JAK2, STAT3, IL-2, IL-21, etc., los cuales son centrales en la activación T. En estas patologías se observa un marcado incremento en la frecuencia de los linfocitos T CD4+ activados, tanto Th1 (productores de IFN- γ) como Th17 (productores de IL-17). Sin embargo, y aún debatible, en colitis ulcerosa se ha descrito que los Th2 (productores de IL-5 e IL-13) se encuentran aumentados, pero el tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos de IL-13 ha fracasado en la gran mayoría de los pacientes (21,22).

En los últimos años se han descrito en diferentes estudios citoquinas que se encuentran elevadas en estos pacientes (TNF- α , IL-12, IFN- γ , IL-1b, IL-18, IL-6, IL-23, IL-17, IL-13, IL-21, IL-22, IL-23, etc.), y este punto es importante para delinear nuevos tratamientos tendientes a controlar el pro-

ceso inflamatorio o eliminar las células activadas (Figura 1). También es importante considerar el bloqueo de moléculas de adhesión que median la migración celular al intestino, como $\alpha 4\beta 7$ en linfocitos T. A partir del dramático efecto clínico que se ha observado con el uso del anti-TNF- α en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, tanto en control de la inflamación gastrointestinal (apoptosis en linfocitos T activados que expresan en membrana TNF, modulación de miofibroblastos, etc.), como en la remisión clínica, endoscópica e histológica, importantes esfuerzos se han realizado para identificar nuevos blancos terapéuticos que permitan controlar el infiltrado y activación de los linfocitos T (23). Sin embargo, en la mayoría de los casos los mismos han fracasado y se debe recurrir a la cirugía. Intentos por bloquear IFN- γ , IL-12, IL-23 e IL-13 no han logrado la misma eficacia clínica que la neutralización de TNF- α , y es probable que se requiera un mayor número de estudios para identificar qué pacientes podrían responder mejor a una terapia u otra. Dada la complejidad de las patologías, la heterogeneidad individual y la evolución de la enfermedad en un paciente como consecuencia del tratamiento aplicado, es posible que se deba recurrir a la medicina personalizada para poder controlar la inflamación crónica en cada paciente.

TRATAMIENTOS CONVENCIONALES

Dado que se trata de inmunopatologías, las estrategias terapéuticas actuales están enfocadas en la modulación o supresión de la respuesta inmune intestinal exacerbada y en la reversión de la inflamación mucosal. El principal objetivo de estas terapias es la inducción y mantenimiento de remisión clínica, evitando complicaciones a largo plazo y mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes (24,25).

Mientras que los inmunomoduladores convencionales como el metotrexato y tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) afectan a las células del sistema inmune de manera amplia e inespecífica, los anticuerpos monoclonales muestran una elevada especificidad por moléculas solubles (citoquinas y quimoquinas) o celulares involucradas en el proceso inflamatorio (moléculas de membrana, citosólicas o factores de transcripción con funciones en el núcleo). Como hemos mencionado anteriormente, algunos de estos anticuerpos monoclonales o biológicos han demostrado mejores perfiles de eficacia terapéutica y de seguridad, en comparación con los inmunomoduladores convencionales en el tratamiento de pacientes con EII. Los blancos principales de los biológicos son los macrófagos, células dendríticas, linfocitos y citoquinas o quimoquinas por ellos producidas.

El arsenal terapéutico actual para el tratamiento de los pacientes comprende el uso de aminosalicilatos, corticoides, antibióticos, inmunomoduladores y fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales e inhibidores) (Tabla 1). El tratamiento es seleccionado teniendo en cuenta parámetros clínicos, bioquímicos y endoscópicos, para lo cual se em-

plean índices específicos dependiendo si se trata de un paciente con enfermedad de Crohn o con colitis ulcerosa, localización de la lesión inflamatoria, respuesta clínica y reacciones adversas previas al tratamiento. Dado que no todos los pacientes responden de la misma manera a los nuevos tratamientos, lo cual refleja la heterogeneidad de la patología y lo impredecible del curso de la misma. Esto refleja la necesidad de ahondar los trabajos para lograr una mejor comprensión de las inmunopatogénesis de estas enfermedades inflamatorias y la identificación de biomarcadores que permitan predecir la respuesta terapéutica en un paciente. Esto permitirá evitar terapias inefectivas y la aparición de reacciones adversas.

Para considerar la evolución de los pacientes y la eficacia terapéutica, se define la respuesta como la mejoría clínica y endoscópica, de acuerdo al índice de actividad utilizado. La recaída se define como la exacerbación de los síntomas (sangrado rectal e incremento en la frecuencia de las deposiciones junto a una mucosa anormal en la sigmoidoscopia) en un paciente que se encuentra en remisión clínica. Se considera una recaída clínica temprana cuando transcurren menos de 3 meses luego de lograr la remisión con la terapia previa. Esto permite clasificar a los pacientes según respondan o no a corticoides e inmunomoduladores:

- ✍ Pacientes corticorrefractarios: pacientes que tienen enfermedad activa a pesar de recibir dosis de prednisolona de hasta 0.75 mg/kg/día en un periodo de 4 semanas.
- ✍ Pacientes corticodependientes: pacientes que:
 - i) son incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo del equivalente de prednisolona de 10 mg/día dentro de los primeros 3 meses con tratamiento, sin enfermedad activa recurrente;
 - ii) tienen una recaída en los primeros 3 meses después de haber suspendido los esteroides.
- ✍ Pacientes refractarios a inmunomoduladores: pacientes con enfermedad activa o recaída a pesar de recibir una terapia con tiopurinas en una dosis adecuada (azatioprina 2-2.5 mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1-1.5 mg/kg/día en ausencia de leucopenia) durante al menos 3 meses.

TRATAMIENTOS CON AGENTES BIOLÓGICOS

1. Anticuerpos anti-citoquinas

Anticuerpos anti-TNF- α

El TNF- α es una de las citoquinas proinflamatorias más potentes y como mencionamos anteriormente desempeña un papel central en la patogénesis de las EII, dado que interviene en la atracción y activación de numerosas células del sistema inmune, y en el mantenimiento del foco inflamatorio (induce la secreción de IFN- γ por linfocitos T) (26); además TNF- α e IFN- γ son importantes para la inducción de apoptosis de los enterocitos con la consiguiente alteración de la barrera epitelial (27,28). Se ha encontrado que TNF- α se encuentra aumentado en sangre y en los tejidos

de los pacientes por lo cual se planteó inicialmente que el bloqueo de la forma soluble controlaría el proceso inflamatorio. Los primeros ensayos clínicos se realizaron en 1998 y rápidamente se demostró su eficacia clínica lo que derivó en el desarrollo de distintos anticuerpos monoclonales anti-TNF y receptores solubles de TNF ya incorporados a los algoritmos actuales de tratamiento de esta patología: infliximab (Ac quimérico), adalimumab (Ac humano), certolizumab pegol (fracción Fab anti-TNF unido a 2 moléculas de polietilenglicol) y golimumab (Ac humano) (23). A pesar que estos biológicos tienen una vida media de 9.5 días se pueden observar efectos clínicos hasta 1 año luego de una única dosis de administración. Esto ha llevado a pensar que no sólo tiene un efecto inmediato de neutralización de TNF- α soluble, sino que tiene un efecto celular a mayor plazo (hasta 1 año). Se ha demostrado que además se une al TNF anclado a membrana en linfocitos T activados e induce la apoptosis de los mismos; asimismo se une a TNF de membrana de miofibroblastos y modula su activación. Esto se ve reflejado en un efecto clínico notable que induce una remisión en aproximadamente el 70 % de los pacientes; también es importante para mantener la remisión clínica, y revertir procesos de fistulización.

Por lo tanto actualmente los biológicos anti-TNF se indican en:

- ✍ Tratamiento de EII activa (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) de moderada a severa en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos esteroides e inmunomoduladores, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a los mismos.
- ✍ Pacientes con enfermedad de Crohn con patrón fistulizante abdominal y perianal (Montreal B3 y/o p).
- ✍ Pacientes con remisión inducida por anti-TNF- α se mantienen bajo tratamiento para sostener la remisión prolongada.
- ✍ Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn en pacientes de alto riesgo.
- ✍ Pacientes con manifestaciones extraintestinales graves, como el pioderma gangrenoso o la espondilitis anquilosante.
- ✍ Pacientes con enfermedad de Crohn del pouch y pouchitis crónica refractaria a tratamientos convencionales.

Aunque la introducción de estos biológicos ha significado un gran avance en el control de la EII, aproximadamente un tercio de los pacientes no mejoran después de la terapia de inducción (no respuesta primaria). Además, se puede observar una pérdida de respuesta con el tiempo (no respuesta secundaria) a tasas considerables, hasta en un 20 % por año. Dado el alto porcentaje de pacientes no respondedores, se están realizando intensos esfuerzos (29) para identificar nuevos blancos terapéuticos en otras vías involucradas en el proceso inflamatorio (Tabla 1).

Tabla 1. Drogas inhibitorias y anticuerpos monoclonales empleados como biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Biológicos	Molécula blanco	Nombre
Anticitoquinas	TNF- α	Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab
	IL-23/IL-12 (subunidad p40)	Ustekinumab, Briakinumab
	IL-23 (subunidad p19)	Brazikumab, Risankizumab
Antimoléculas de adhesión	$\alpha 4\beta 7$	Vedolizumab
	Integrinas con $\beta 7$	Etrolizumab
	$\alpha 4\beta 1$ MAdCAM-1	Natalizumab PF-00547659
Pequeñas moléculas inhibitorias	JAK	Tofacitinib Filgotinib
	Esfingosina 1 fosfato o S1P	Upadacitinib Ozanimod Amiselimod

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la subunidad p40 común presente en IL12 e IL-23 (30). Se emplea sólo en pacientes con enfermedad de Crohn moderada y severa no respondedores primarios y secundarios, o con efectos adversos graves o contraindicaciones para anti-TNF y en pacientes refractarios al tratamiento convencional con corticoides e inmunomoduladores.

Briakinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano específico de la subunidad p40 de IL12 e IL-23 (30).

Brazikumab (MEDI2070)

Es un anticuerpo monoclonal humano específico de la subunidad p19, exclusiva de IL-23. Se lo ha empleado principalmente en enfermedad de Crohn.

Risankizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico de la subunidad p19 de IL-23. Se lo utiliza para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderado a severo (31).

2. Anticuerpos antiintegrinas

Se trata de anticuerpos que bloquean la migración celular al intestino y se emplean en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (32).

Vedolizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado anti- $\alpha 4\beta 7$ que bloquea el tráfico de células al intestino (33).

Abrilumab (AMG181/MEDI7183)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti- $\alpha 4\beta 7$. Se lo utilizó en pacientes no respondedores o con pérdida de respuesta a anti-TNF o inmunomoduladores.

Etrolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado antiintegrinas que contienen $\beta 7$, como $\alpha 4\beta 7$ o $\alpha E\beta 7$. Esta última interviene en la migración de linfocitos CD8 al compartimento epitelial donde se encuentra la integrina complementaria E caderina.

PF-00547659

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une a la adhesina de células epiteliales MAdCAM, y bloquea la trasvasación de linfocitos de sangre a la mucosa.

3. Antifactores de transcripción

Sólo se han estudiado en modelos animales y mostraron ser eficaces para bloquear GATA-3 y ROR γ T y la consiguiente activación de linfocitos Th2 y Th17, respectivamente.

4. Pequeñas moléculas inhibitorias

Janus kinasa o JAK

Son intermediarios citosólicos que participan en la activación de linfocitos T. Se emplean en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn: Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib, etc. (34)

Esfingosina-1-fosfato

Es un intermediario del metabolismo de los esfingolípidos con diversas funciones en distintos sistemas. En el sistema inmune interacciona con el receptor específico y media la trasvasación de los linfocitos T de los ganglios a sangre. Ozanimod es un agonista de los receptores de S1P por lo cual evita la salida de células activadas de los ganglios a circulación; Amiselimod también es un agonista oral selectivo de los receptores de S1P.

CONCLUSIÓN

Dado que en estos tratamientos con biológicos se bloquean funciones de la inmunidad innata y/o adaptativa, una de las complicaciones más frecuentes es la aparición de procesos infecciosos con abscesos abdominal, anal y rectal, neumonía, osteomielitis, etc. Por lo tanto, la terapéutica para los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, continúa siendo hoy un gran desafío y objeto de estudio constante. Asimismo, comprender y adquirir nuevos y mayores conocimientos sobre el rol de cada componente del SIM involucrado en la patogénesis de estas enfermedades es de suma importancia para el abordaje de nuevas terapias.

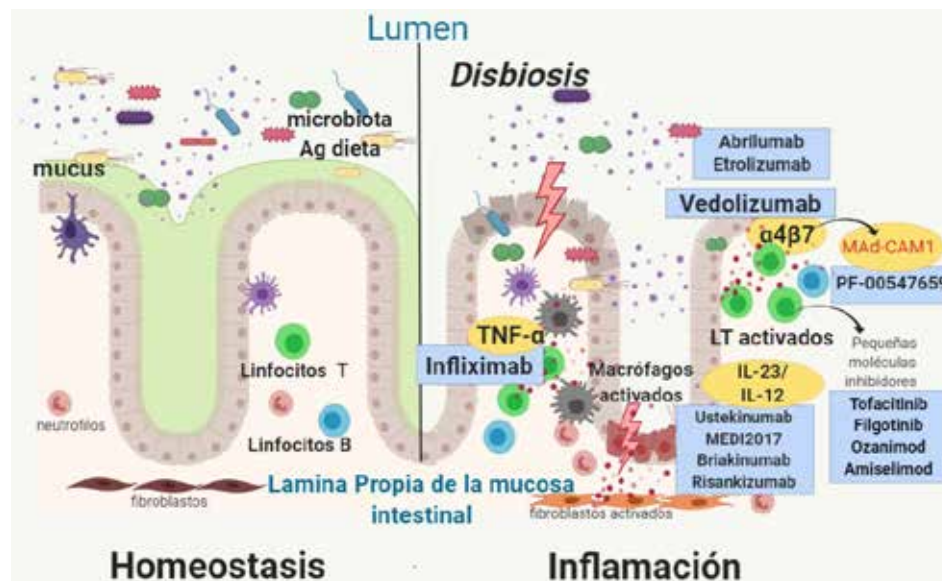


Figura 1. Componentes del sistema inmune de la mucosa intestinal y de la microbiota en situaciones de homeostasis e inflamación. Principales blancos terapéuticos, drogas inhibitorias y biológicos empleados.

BIBLIOGRAFÍA

- Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev*. 2017 Sep;279(1):70–89.
- Ribet D, Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect*. 2015 Mar;17(3):173–83.
- Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012 May 8;5(3):232–9.
- Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Feb;38(1):27–37.
- Scharschmidt TC. Establishing Tolerance to Commensal Skin Bacteria. *Dermatol Clin*. 2017 Jan;35(1):1–9.
- Faria AMC, Mucida D, McCafferty D-M, Tsuji NM, Verhasselt V. Tolerance and inflammation at the gut mucosa. *Clin Dev Immunol*;2012:738475.
- Stagg AJ. Intestinal Dendritic Cells in Health and Gut Inflammation. *Front Immunol*. 2018 Dec 6;9.
- Li N, Shi R-H. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 7;24(1):15–22.
- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 3;12(4):205–17.
- Mowat AM. To respond or not to respond – a personal perspective of intestinal tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2018 Jun 28;18(6):405–15.
- Faria AMC, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2005 Aug ;206(1):232–59.
- Strober W. Impact of the gut microbiome on mucosal inflammation. *Trends Immunol*. 2013 Sep;34(9):423–30.
- Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2019 Apr 26;37(1):599–624.
- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci*. 2010 Jul 6;107(27):12204–9.
- Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013 Aug 10; 500(7461):232–6.
- Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. 2006 Feb 1;55(2):205–11.
- Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May; 9(5):313–23.
- Saxena A, Lopes F, Poon KKH, McKay DM. Absence of the NOD2 protein renders epithelia more susceptible to barrier dysfunction due to mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):G26–38.
- Al Nabhani Z, Dietrich G, Hugot J-P, Barreau F. Nod2: The intestinal gate keeper. Bliska JB, editor. *PLOS Pathog*. 2017 Mar 2; 13(3):e1006177.
- Verstockt B, Smith KG, Lee JC. Genome-wide association studies in Crohn's disease: Past, present and future. *Clin Transl Immunol*. 2018;7(1):e1001.
- Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 2007 Mar;117(3):514–21.
- Biancheri P, Di Sabatino A, Ammoscato F, Facciotti F, Caprioli F, Curciarello R, et al. Absence of a role for interleukin-13 in inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol*. 2014 Feb 8;44(2):370–85.
- Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel J-F. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol*. 2018 Nov 15;11(6):1558–70.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1756–70.
- Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
- Harashima S, Horiuchi T, Hatta N, Morita C, Higuchi M, Sawabe T, et al. Outside-to-Inside Signal Through the Membrane TNF- α Induces E-Selectin (CD62E) Expression on Activated Human CD4 + T Cells. *J Immunol*. 2001 Jan 1;166(1):130–6.
- Yang H, Fan Y, Teitelbaum DH. Intraepithelial lymphocyte-derived interferon- γ evokes enterocyte apoptosis with parenteral nutrition in mice. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2003 Apr 1;284(4):G629–37.
- Jung H, Leal-Ekman JS, Lu Q, Stappenbeck TS. Atg14 protects the intestinal epithelium from TNF-triggered villus atrophy. *Autophagy*. 2019 Nov 2;15(11):1990–2001.
- Ungar B, Chowdhury Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1258–64.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946–60.
- Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1699–709.
- Biswas S, Bryant R V., Travis S. Interfering with leukocyte trafficking in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019 Feb;38–39:101617.
- Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017 May;66(5):839–51.
- Ma C, Jairath V, Vande Casteele N. Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019 Feb;38–39:101606.



ES PERSISTENCIA EN AR, APs, CU, EA, AIJp, EspA axial nr ⁽¹⁾



NOTA

Autoinmunidad para elaborar esta Guía sigue las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE) en sus *Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica* (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) cuya versión oficial puede hallarse en www.icmje.org. El documento completo traducido al español por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en http://www.meto-do.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

ALCANCES

Autoinmunidad difunde trabajos de investigación científica originales vinculados a los aspectos clínicos, biológicos, epidemiológicos y sociales de las enfermedades autoinmunes.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos serán evaluados por dos o más árbitros especialistas en los diferentes campos comprendidos en la publicación. Los aspectos relevantes del procedimiento de arbitraje se ajustan a los estándares internacionales en la materia. En el formulario con el que se acompaña el manuscrito para su revisión, se detallan las principales recomendaciones elaboradas por el ICMJE contenidas en el acápite II.E.2.

AUTORES Y EDITORES

Del análisis efectuado por los evaluadores dependerá la aceptación del trabajo, previas modificaciones o no. Los autores recibirán las sugerencias de los revisores para su incorporación al texto original antes de la revisión de las pruebas de galera. El Comité de Redacción se reserva el derecho de efectuar las correcciones de estilo que estime oportunas. El material aceptado y publicado no podrá ser reproducido bajo ninguna forma sin la expresa autorización del Editor Responsable.

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

El manuscrito estará acompañado por una carta de presentación en la que el autor hará una declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se deben indicar todos los posibles conflictos de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe estar expresamente señalada.

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

Los autores deben adjuntar a su presentación, copia escrita del permiso para reproducir material publicado en otro sitio (por ejemplo, ilustraciones) debidamente firmada por el titular de los derechos de autor.

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

El límite de palabras para cada manuscrito se refiere al cuerpo del texto y no incluye los resúmenes en español e inglés (*Abstract*) ni las palabras clave en ambos idiomas, referencias o leyenda de las figuras:

Informes de investigación original: no podrán exceder las 4.000 palabras, con un máximo de 50 referencias y 5 figuras o tablas (total). Resumen estructurado y palabras clave en español e inglés.

Artículos especiales: son informes científicos que comprenden aspectos filosóficos, éticos o sociales referidos a las profesiones relacionadas con la salud o a las ciencias biomédicas (política económica, bioética, derecho, etc.), no podrán exceder las 2.500 palabras, con un máximo de 40 referencias. Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Informes de casos: contendrán título (en español e inglés, en los que no se indicará el diagnóstico final), autores, resúmenes no estructurados en español e inglés, palabras clave en ambas lenguas. Estarán compuestos por presentación del caso, discusión clínica, justificando la presentación del mismo por infrecuencia, valor etiológico, pronóstico, diagnóstico terapéutico, por la importancia del diagnóstico diferencial. No podrán superar las 2.000 palabras, hasta dos tablas o figuras y no más de 15 referencias.

Artículos de revisión: deben estar basados en la evidencia de temas relevantes para la práctica médica, con la estructura expositiva que indica la Guía, sin exceder las 3.000 palabras, con un máximo de 40 referencias y 3 figuras o tablas (total). Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Carta al editor: pueden referirse a aclaraciones sobre artículos previamente publicados o notas breves con interés científico, un máximo de 700 palabras y 10 referencias.

Comunicaciones concisas: podrán destacarse resultados preliminares que ameriten su difusión, no superarán las 2.000 palabras, hasta 25 citas bibliográficas y 3 figuras o tablas. Incluirán resumen no estructurado en español e inglés, incluyendo las palabras clave en ambas lenguas.

Estructura y contenido de la presentación

Todos los manuscritos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección: autoinmunidad@arkhety.com.ar llevando como título el apellido del autor para la correspondencia. Todas las páginas, desde la presentación, deben estar numeradas en el margen superior derecho, escritas en una tipografía Arial, cuerpo 11, con un interlineado de 1,5 líneas y el texto alineado a la izquierda:

1. Carta de presentación:
 - 1.1 Declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.
 - 1.2 Notificación clara por parte de cada autor acerca de la existencia o no de algún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe indicarse expresamente.
 - 1.3 Declaración informando que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en *Revista Argentina de Enfermedades Autoinmunes* y que se han cumplimentado los requerimientos para la autoría acorde a las pautas éticas establecidas en el apartado II.A.1 de los Requisitos de ICMJE: contribución en el estudio, análisis e interpretación de datos, redacción o revisión crítica del trabajo y aprobación de la versión final a publicarse. Más información sobre la autoría de trabajos y las contribuciones a los mismos se puede encontrar en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
2. Página titular
 - 2.1 Título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo (no más de 150 caracteres con espacios).
 - 2.2 Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 2.3 Título del trabajo en inglés.
 - 2.4 El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 2.5 Cantidad de palabras que contiene el manuscrito.
 - 2.6 Cantidad de figuras y tablas que se acompañan.
 - 2.7 El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa, separando mediante comas a cada uno de los firmantes. Filiación institucional claramente detallada, dirección postal y de correo electrónico de cada autor.
 - 2.8 Si fuese el caso, el nombre del o los departamento(s) o institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo.
 - 2.9 Descargo de responsabilidades si los hubiera.
 - 2.10 Nombre y apellido del autor responsable de la correspondencia.
 - 2.11 Fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Luego se deben incluir resumen y palabras clave en español e inglés. El texto no será mayor a 250 palabras en el caso de los resúmenes estructurados y los no estructurados no deberán contener más de 150 palabras. Serán redactados en español e inglés (con el título *Abstract*), no debe incluir citas bibliográficas y deben identificarse como tales, entre 5 y 10 palabras clave que puedan ayudar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo, tanto en español como en inglés (*key words*). Serán empleados los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH) que puede ser consultada en el sitio <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

Introducción: brevemente, antecedentes que llevaron a efectuar el trabajo, tratando de situar al mismo dentro del contexto actual del tema e indicando el propósito fundamental.

Material y Métodos: explicación de los procedimientos utilizados, el diseño del estudio, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo).

Resultados: relato de cifras sin interpretación y su valoración estadística. Los resultados deben tener conexión con los objetivos.

Discusión: se mencionarán las principales conclusiones que se sustentan directamente en los datos junto con su aplicabilidad clínica. Habrá que otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y a los negativos. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados".

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

Introducción: detallando el problema o pregunta que genera la investigación, el estado del arte sobre el tema y los objetivos al fin del ítem.

Material y métodos: ampliar lo vertido en el resumen. Incorporar definiciones y operación con variables. Debe dar una idea de clara de cómo se llevó adelante el estudio. Indicar si se solicitó consentimiento informado y si se sometió a la aprobación del comité de ética.

Resultados: se presentarán en una secuencia lógica, en formato de texto pudiéndose incorporar tablas y figuras. Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente necesarias para ilustrar el tema del artículo. No deben repetirse en el cuerpo del texto los datos incluidos en las tablas o las figuras o viceversa.

Discusión: destaque los aspectos nuevos o importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de él. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados". Indicar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

Reconocimientos: especificar con uno o más enunciados aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) los reconocimientos por el apoyo material y financiero, que deben especificar la naturaleza del apoyo, y d) las relaciones que puedan plantear un conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas indicaciones mediante la forma de notas al pie o al final utilizando inserción de superíndices. Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ejemplo 1 (revista): Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.*

Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

Ejemplo 2 (libro):

Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.3145-3161.

Ejemplo 4 (abstract):

Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

Ejemplo 5 (cita de internet):

Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate. Oct 2012; última actualización 7 mayo 2012. Disponible en <http://www.uptodate.com>

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el Apéndice de la traducción efectuada por la UAB, mencionada al comienzo de esta Guía.

TABLAS O CUADROS

Las tablas se acompañan en hoja separada, numeradas consecutivamente por el orden de aparición de las menciones en el cuerpo del texto y con un breve título a cada una. Encabece cada columna con un texto breve o abreviado. Ubique todo el material explicativo en notas al pie y no en su encabezado. Explique en las notas al pie todas las abreviaturas no estandarizadas que se empleen en cada uno. Utilice los símbolos siguientes, y en este mismo orden, como llamadas para las notas al pie del cuadro: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, etc. No se utilizan líneas horizontales ni verticales internas. Si alguno de los datos proviene de otra fuente, debe indicarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado.

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El

archivo deberá tener formato profesional *.tif, *.eps o *.jpg en alta resolución. No utilice fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información (no serán aceptadas). Los titulares y las explicaciones detalladas forman parte de las leyendas de las figuras y no de las ilustraciones mismas. Indique las leyendas a dos espacios y en página aparte, con los números arábigos correspondientes al número de cada ilustración. Cuando se empleen símbolos, para identificar partes dentro de la ilustración, explique cada uno con claridad en la leyenda. Si alguna de las ilustraciones proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado. En el caso que se incluyan gráficos no diferencie las distintas variables mediante colores (no serán aceptados) sino en escala de grises.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Utilice sólo abreviaturas estándar. No las indique en los títulos ni en el Resumen. El término completo representado por la abreviatura debe precederla cuando la misma se utiliza por primera vez en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Requisitos de la ICMJE mencionados al comienzo de estas Guías, en su Capítulo II *Consideraciones éticas en la realización y en la comunicación de una investigación*, punto II.E.1. y II.F. establece las pautas que rigen la participación de pacientes en estudios clínicos. Por su parte la Asociación Médica Mundial (AMM) determina los parámetros a tomar en consideración según los *Principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos* (<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>) conocida también como Declaración de Helsinki de 1964 cuya última actualización fue realizada en 2015. A su vez, cuando se informa de experimentos en animales, los autores deben indicar si se siguieron las guías institucionales y nacionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

- Página titular compuesta por los siguientes elementos:
 - Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
 - Título del manuscrito en inglés.
 - Categoría del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
 - El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - Cantidad de palabras que contiene.
 - Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
 - Nombre y apellido de los autores en ese orden.
 - Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
 - Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
 - Manifestación de conflicto de intereses, información acerca de la publicación previa o duplicada si fuera del caso y declaración de todos los autores dando su conformidad a la publicación del trabajo.
- Resumen del artículo que refleje fielmente el contenido del manuscrito. Su extensión no deberá superar las 250 palabras (estructurados) o 150 palabras (no estructurados), encabezado por entre 5 y 10 palabras clave. No cite referencias, tablas o figuras.
- Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
- Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
- No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
- Agradecimientos.
- Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
- Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
- Las figuras adjuntas al manuscrito, deben suministrarse en formato *.pdf, *.tif, *.ai, *.eps, *.psd, o *.jpg en alta resolución, de acuerdo a las instrucciones. De igual forma los epígrafes indicados en números arábigos según su orden de aparición en el texto, también en hoja separada. Ni el número ni las leyendas forman parte de la figura.

Estilo de redacción

Se debe tomar en consideración la necesidad de respetar las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva *Ortografía de la lengua española* (2010). Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas, es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2016).

SIMPONI® (golimumab) NOMBRE GENÉRICO: Golimumab. **CONDICIÓN DE VENTA:** Venta bajo receta (Argentina, Bolivia y Paraguay); Venta bajo receta médica (Chile); Venta bajo receta profesional (Uruguay). **COMPOSICIÓN:** Cada Autoinyector/Jeringa Preenlada de 0,5 mL contiene Golimumab 50 mg, excipientes c. s. Cada Autoinyector/Jeringa Preenlada de 1 mL contiene Golimumab 100 mg, excipientes c. s. No todas las presentaciones pueden estar disponibles para todos los países. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Inmunosupresor, inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). **INDICACIONES:** **Artritis reumatoidea (AR):** En combinación con metotrexato (MTX), en el tratamiento de la AR activa, de moderada a grave, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido MTX, no ha sido adecuada. En el tratamiento de la AR activa, grave y progresiva, en pacientes adultos no tratados con anterioridad con MTX. En combinación con MTX, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido por Rayos X y mejorar la función física. **Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP):** En combinación con MTX está indicado en el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular en niños con un peso corporal de al menos 40 kg, que no han respondido de forma adecuada al tratamiento previo con MTX. **Artritis Psoriásica (APs):** Solo o en combinación con MTX, en el tratamiento de la APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAMES no ha sido adecuada. Ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por Rayos X en pacientes con subtipos de enfermedad poliarticular simétrica y mejorar la función física. **Espondiloartritis axial (EspA):** **Espondilitis anquilosante (EA):** En el tratamiento de la EA activa, grave, en adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional. **Espondiloartritis axial no radiológica (EspA axial no-radiológica):** Para el tratamiento de EspA axial no radiológica activa y grave en adultos con signos objetivos de inflamación, determinados por una proteína C-reactiva elevada y/o por su presencia en imágenes por resonancia magnética, que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). **Colitis ulcerosa (CU):** Para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticoides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** **AR:** Se debe administrar Simponi® 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. Simponi se debe administrar de forma conjunta con MTX. **APs, EA, EspA axial no-radiológica:** Se debe administrar Simponi® 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. Para todas las indicaciones anteriores, en pacientes con AR, APs, EA, o EspA axial no-radiológica con un peso corporal de más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar el aumentar la dosis de Golimumab a 100 mg administrados una vez al mes, teniendo en cuenta el aumento del riesgo de ciertas reacciones adversas graves con la dosis de 100 mg en comparación con la dosis de 50 mg. **CU:** Pacientes con peso corporal inferior a 80 kg: dosis inicial 200 mg, seguido de 100 mg en la semana 2 y posteriormente 50 mg cada 4 semanas; pacientes con peso corporal superior o igual a 80 kg, dosis inicial de 200 mg, seguido por 100 mg a la semana 2 y posteriormente 100 mg cada 4 semanas. **Dosis olvidadas:** Si un paciente olvida inyectarse SIMPONI® en la fecha programada, se debe inyectar la dosis olvidada tan pronto como el paciente lo recuerde. Se debe avisar a los pacientes que no se inyecten una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si la dosis se ha retrasado menos de 2 semanas, el paciente debe inyectarse la dosis olvidada y mantener su calendario original. Si la dosis se ha retrasado más de 2 semanas, el paciente debe inyectarse la dosis olvidada y se debe establecer un nuevo calendario a partir de la fecha de esta inyección. **Poblaciones Especiales:** **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):** No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia renal y hepática:** No se ha estudiado SIMPONI® en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis. **Población pediátrica:** En indicaciones distintas de la AIJP, no se ha establecido la seguridad y eficacia de Simponi® en pacientes menores de 18 años. **AIJP:** Administrar Simponi® 50 mg una vez al mes, el mismo día de cada mes, en niños con un peso corporal de al menos 40 kg. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición cualitativa y cuantitativa. Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas (ver Precauciones y Advertencias). Insuficiencia cardíaca de moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA) (ver Precauciones y Advertencias). **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** **Infecciones:** No debe administrarse a pacientes con infección activa, clínicamente importante. Debe actuarse con precaución cuando se evalúe el uso de SIMPONI® (golimumab) en pacientes con infecciones crónicas o historia de infección recurrente. **Tuberculosis:** Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con SIMPONI® (ver Contraindicaciones). Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar el tratamiento para la tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, y de acuerdo con las recomendaciones locales. **Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB):** Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:** Se desconoce el posible papel del tratamiento con antagonistas del TNF en el desarrollo de neoplasias. En base a los conocimientos actuales, no se puede excluir el riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente antagonista TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se valore si continuar con el tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. **Insuficiencia cardíaca congestiva:** Con los antagonistas del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han comunicado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y de nueva aparición de ICC. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser cuidadosamente vigilados y no se deberá continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o en los que se observe un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver Contraindicaciones). **Trastornos neurológicos:** El uso de antagonistas del TNF, incluyendo SIMPONI®, ha sido asociado con la nueva aparición de casos o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con anti-TNF antes del inicio del tratamiento con SIMPONI®. Si aparecen estas enfermedades, se debe considerar la interrupción de SIMPONI® (ver Reacciones Adversas). **Cirugía:** La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con SIMPONI® en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la arterioplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con SIMPONI® deberá ser cuidadosamente controlado en relación con la aparición de infecciones, y se deberán adoptar las medidas adecuadas. **Inmunosupresión:** Existe la posibilidad de que los antagonistas del TNF, incluyendo Simponi, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. **Procesos autoinmunes:** Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® y es positivo para anticuerpos anti-DNA de doble cadena, se debe interrumpir el tratamiento con SIMPONI® (ver Reacciones Adversas). **Reacciones hematológicas:** Se han notificado durante la fase postcomercialización casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia aplásica y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante los ensayos clínicos con SIMPONI® se han notificado de manera poco frecuente citopenias como pancitopenia. Todos los pacientes deben ser informados de que deben acudir en busca de asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de SIMPONI® en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. **Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra:** Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido. No se recomienda la administración conjunta de SIMPONI® y anakinra. **Administración concurrente de SIMPONI® y abatacept:** En los ensayos clínicos la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la administración conjunta de SIMPONI® y abatacept. **Administración concomitante con otras terapias biológicas:** No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales. **Cambio entre FAMES biológicos:** Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección. **Vacunas/Agentes Infecciosos Terapéuticos:** Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir simultáneamente vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos (ver Interacciones Medicamentosas y Fertilidad, Embarazo y Lactancia). El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. **Reacciones alérgicas:** En la experiencia postcomercialización, se han observado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica) tras la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones se produjeron tras la primera administración de SIMPONI®. Si se produce una reacción anafiláctica u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® e iniciar el tratamiento adecuado. **Sensibilidad al látex:** La tapa de la aguja en la pluma precargada se fabrica a partir de goma seca natural que contiene látex, y puede producir reacciones alérgicas en personas con sensibilidad al látex. **Poblaciones Especiales:** **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):** En los ensayos de Fase III en AR, APs, EA y CU, no se observaron diferencias globales en reacciones adversas (RAGs), reacciones adversas graves (RAGs) e infecciones graves en pacientes de edad igual o superior a 65 años que recibieron SIMPONI® en comparación con pacientes más jóvenes. No obstante, se deben tomar precauciones cuando se trate pacientes de edad avanzada y prestar especial atención en relación con la aparición de infecciones. No hubo pacientes en edad igual o superior a 45 años en el ensayo de EspA axial no radiológica. **Insuficiencia renal y hepática:** No se han llevado a cabo ensayos específicos de SIMPONI® en pacientes con insuficiencia renal o hepática. SIMPONI® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver Posología y Forma de Administración). **Pediatría:** **Vacunas:** Siempre que sea posible, antes de iniciar el tratamiento con Simponi® se recomienda que los pacientes pediátricos tengan al día todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación en vigor. **Excipientes:** Simponi® contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar Simponi®. **INTERACCIONES:** No se han efectuado estudios de interacción. **Uso concomitante con otras terapias biológicas:** No se recomienda la administración conjunta de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI® (incluidas anakinra y abatacept (ver Precauciones y Advertencias). **Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos:** Las vacunas de microorganismos vivos no se deben administrar simultáneamente con SIMPONI® (ver secciones Precauciones y Advertencias). **Fertilidad, embarazo y lactancia:** No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y SIMPONI® (ver Precauciones y Advertencias). **Metotrexato:** Aunque el uso concomitante de MTX provoca un aumento de las concentraciones en estado estacionario de SIMPONI® en pacientes con AR, APs o EA, los datos no sugieren que sea necesario realizar un ajuste de dosis ni de SIMPONI® ni de MTX (ver Propiedades Farmacocinéticas). **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Mujeres en edad fértil:** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con golimumab. **Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de golimumab en mujeres embarazadas. Debido a su inhibición del TNF, la administración de golimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. No se recomienda el uso de golimumab en mujeres embarazadas. **Lactancia:** Se desconoce si golimumab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. **Fertilidad:** No se han realizado estudios de fertilidad en animales con golimumab. **REACCIONES ADVERSAS:** Se dispone de datos de seguridad provenientes de ensayos clínicos de Fase II y Fase III de pacientes tratados con SIMPONI® (golimumab). **Muy frecuentes ($\geq 1/10$):** Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis); **Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (tales como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos, anemia, reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpos positivos, depresión, insomnio, mareos, cefalea, parestias, hipertensión, asma y síntomas relacionados (tales como sibilancias e hiperreactividad bronquial), dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (tales como, gastritis y colitis), estomatitis, alergia aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, prurito, erupción, alopecia, dermatitis, pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (tales como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestias en la zona de inyección), malestar torácico, fracturas óseas; **Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):** Sepsis incluyendo shock séptico, pielonefritis, neoplasias (tales como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico), leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, trastorno de tiroides (tales como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio), glucosa elevada en sangre, lípidos elevados, alteraciones del equilibrio, trastornos visuales (tales como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (tales como prurito e irritación), arritmia, trastorno isquémico de las arterias coronarias, trombosis (tales como venosa profunda y aórtica), rubefacción, enfermedad intersticial pulmonar, estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, colestasis, trastornos hepáticos, reacción cutánea ampollar, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis preexistente, palmar/plantar y pustular), urticaria, trastornos de la mama, trastornos menstruales; **Raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$):** Tuberculosis, infecciones oportunistas (tales como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis, bacterianas, infección por micobacterias atípicas y protozoos], reactivación de la hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa, linfoma, leucemia, melanoma, anemia aplásica, reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis, trastornos desmielinizantes (central y periféricos), disgeusia, insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento), fenómeno de Raynaud, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea), Síndrome tipo lupus, trastorno vesical, trastornos renales, alteración de la cicatrización; **Frecuencia no conocida:** carcinoma de células de Merkel, linfoma de células T hepatocelular.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO: ARGENTINA: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina. Fecha de última revisión: 05/07/2019. BOLIVIA: SCHMIDTS PHARMA S.R.L., Av. Mariscal Santa Cruz esquina Yanacocha, Ed. Hansa 6° piso, La Paz, Bolivia. CHILE: JOHNSON & JOHNSON CHILE S.A., Cerro Colorado 5240 Piso 9 Torres del Parque I, Las Condes, Santiago, Chile. PARAGUAY: Vicente Scavone & CIA. S.A.E., Avda. Pastora Céspedes Nº 475 y Cruz Roja Paraguaya, San Lorenzo, Paraguay. URUGUAY: JOHNSON & JOHNSON URUGUAY S.A., Av. Italia 7519 piso 3, Montevideo, Uruguay. Para consultas escribir al mail: infojanssen@anar.jnj.com y en Chile al infojanssen@iancl.jnj.com o comunicarse a las siguientes líneas gratuitas: Argentina: 0800-122-0238; Bolivia: 800-100-990; Chile: 800-835-161; Paraguay: 00980-0521-0040; Uruguay: 000-405-296638.

Este prospecto abreviado no contiene toda la información necesaria para la prescripción de este medicamento, siempre debe consultarse el prospecto completo del producto.

Fecha Versión 08 Feb 2019

Ref.:1. Prospecto Simponi 05/07/2019 2. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2014;01-6. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204902 3. Keystone EC, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. J. Rheumatol. 2016 Feb; 43(2): 298-306 4. Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis 2014;01-5. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205862 5. N. Tandon et al. PMS66 SATISFACTION WITH AND PREFERENCE FOR GOLIMUMAB AND ITS AUTOINJECTOR AMONG RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS SWITCHED FROM ADALIMUMAB OR ETANERCEPT. June 2012 Volume 15, Issue 4, pages A45-A46 6. Genovese MC, et al. J Rheumatol 2012;39 86:1185-1191 7. Kavanaugh, A, et al. Arthritis Rheum. 2009 Apr;60(4): 976-86 8. Inman RD, et al. Efficacy and safety of Golimumab in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2008; 58(11):3402-3412 9. Brunner HJ, et al. Ann Rheum Dis 2018; 77:21-29. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210456 10. Toshimifumi Hibi, et al. J Gastroenterol (2017) 52:1101-1111 DOI 10.1007/s00535-017-1326-1 11. J. Sieper, et al. ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 67, No. 10, October 2015, pp 2702-2712 DOI 10.1002/art.39257



INFO Janssen
Información Científica
www.janssen.com

Janssen Esencial
PROGRAMA DE APOYO PARA PACIENTES

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reportes de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

Para asesoramiento y más información respecto al programa, comunicarse de lunes a viernes de 9 a 18 hs:

ARGENTINA	CHILE	URUGUAY
infojanssen@anar.jnj.com	infojanssen@iancl.jnj.com	infojanssen@anar.jnj.com
0800 122 0238	800 835 161	000 405 296638

ARGENTINA	CHILE	URUGUAY
infopacientes@janssensencial.com.ar	infopacientes@janssensencial.cl	infopacientes@janssensencial.com.uy
0800 777 0343	22973 9994	0800 2082



Inicie con un destino en mente

CIMZIA® Composición: Certolizumab pegol. Indicaciones: Enfermedad de Crohn: indicado para la reducción de los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn y para el mantenimiento de la respuesta clínica en pacientes adultos con enfermedad activa, moderada a severa, quienes han tenido una respuesta inadecuada con la terapia convencional. Artritis Reumatoidea: tratamiento de adultos con artritis reumatoidea (AR) activa, moderada a severa. Artritis Psoriásica: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Espondiloartritis axial: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial activa, incluyendo aquellos pacientes con espondilitis anquilosante y pacientes con espondiloartritis axial no-radiográfica. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones por oportunistas. Insuficiencia cardíaca moderada a severa. Advertencias y Precauciones: Los pacientes pueden estar recibiendo terapias concomitantes que alteren la respuesta inmune. El tratamiento con **CIMZIA** puede predisponer a infecciones graves incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis (TBC). No utilice **CIMZIA** durante infección activa. La prueba de tuberculina debe considerarse positiva con una induración de 5 mm o mayor, aún si hubo una vacuna BCG. Si se desarrolla infección monitorea cuidadosamente y suspenda **CIMZIA** si la infección se torna severa. Si durante el tratamiento se diagnostica TBC activa se debe suspender la terapia y dar terapia apropiada. Si se diagnostica una infección latente de TBC, iniciar el tratamiento apropiado. En antecedentes de TBC o factores de riesgo con tuberculina negativa, considerar profilaxis. Incremento del riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en especial en pacientes con otros inmunosupresores. Se debe evaluar riesgo de infección por VHB y monitorear durante y algunos meses después de la terapia. En caso de reactivación del VHB se debe suspender la terapia con **CIMZIA** e iniciar terapia antiviral. Una vez controlada la infección, se debe tener precaución si se reinicia la terapia con **CIMZIA** y se debe monitorear estrechamente. Debido a que los pacientes con AR tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma y a que no se conoce potencial de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) en el desarrollo de linfomas u otras neoplasias se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de neoplasias o que desarrollan neoplasias durante el tratamiento, o con factores de riesgo como tabaquismo. Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) e ICC de nuevo inicio. Se debe tener precaución y vigilancia en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca. Si se presentan reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad, se debe suspender la administración de **CIMZIA** e iniciar la terapia apropiada. No existe información sobre los riesgos del uso de **CIMZIA** en pacientes que han experimentado reacción de hipersensibilidad a otros antagonistas del FNT. El uso de antagonistas del FNT se ha asociado en raras ocasiones con el inicio o exacerbación de enfermedad desmielinizante, incluyendo esclerosis múltiple. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de alteraciones hematológicas y vigilar la ocurrencia de discrasias sanguíneas o citopenias durante el tratamiento. En pacientes que presenten anomalías hematológicas confirmadas, se debe considerar la suspensión del tratamiento con **CIMZIA**. No se recomienda el uso de **CIMZIA** en combinación con otros FARMES biológicos. El tratamiento con **CIMZIA** puede producir la formación de anticuerpos y en forma poco común, el desarrollo de un síndrome tipo lupus. Ante síndrome tipo lupus se debe suspender el tratamiento. No administrar vacunas de microorganismos vivos a pacientes en tratamiento con **CIMZIA**. No hay estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal, hepática, edad avanzada, o pacientes pediátricos. **CIMZIA** no debe usarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Las mujeres en edad fértil, deben utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y al menos por 10 semanas después de la última dosis. La información sobre la excreción de Certolizumab pegol en leche materna es limitada por tanto debe considerarse la decisión de suspender la lactancia durante el tratamiento. Reacciones Adversas: las reacciones adversas más comunes reportadas en los estudios clínicos fueron infecciones e infestaciones, los trastornos generales y afecciones en el sitio de administración. Las infecciones fueron principalmente en vías aéreas superiores, herpes, vías urinarias y vías respiratorias inferiores. Las infecciones graves incluyeron TBC, neumonía, celulitis y pielonefritis. La mayoría de los casos de TBC se presentaron en países con tasas endémicas y se incluyeron TBC pulmonar y diseminada. También se reportaron casos de infecciones oportunistas. Algunos casos de TBC y oportunistas han sido mortales. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a suspensión del tratamiento fueron TBC, pirexia, urticaria, neumonía y exantema. Las reacciones adversas comunes y poco comunes presentadas en los estudios clínicos incluyeron infecciones bacterianas, virales y micóticas; trastornos sanguíneos como leucopenia, anemia, trombocitopenia, leucocitosis, linfadenopatía y trombocitosis; alteraciones inmunológicas como vasculitis, lupus eritematoso, reacciones de hipersensibilidad, manifestaciones alérgicas y autoanticuerpos positivos; alteraciones del metabolismo como desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito y cambios de peso; trastornos psiquiátricos como ansiedad y cambios en el estado de ánimo; trastornos del sistema nervioso como cefalea, alteraciones sensitivas, neuropatías periféricas, mareo y temblor; trastornos oculares como alteraciones visuales, inflamación en ojo y párpado y trastorno lagrimal; trastornos cardíacos como eventos isquémicos, arritmias y palpitaciones; trastornos vasculares como hemorragias, manifestaciones de hipercoagulación, síncope, hipotensión, hipertensión, edema y equimosis; trastornos respiratorios como derrame pleural, asma, disnea, congestión de vías respiratorias y tos; trastornos gastrointestinales como náusea y vómito; trastornos hepatobiliares como hepatitis, hepatopatías, colestasis; alteraciones en piel como exantema, alopecia, dermatitis, fotosensibilidad, trastornos en las uñas, acné y sequedad en piel, lesiones cutáneas y alteraciones en la cicatrización; alteraciones musculoesqueléticas como artritis, aumento de la CPK, y alteración muscular; alteraciones renales como insuficiencia renal, nefrolitiasis, síntomas en vejiga y uretra; alteraciones en el ciclo menstrual, hemorragia uterina y trastornos en la mama; trastornos generales como pirexia, dolor, astenia, prurito, reacciones en el sitio de aplicación, escalofríos, manifestaciones de gripe e influenza, alteraciones en la percepción de la temperatura, sudoración nocturna, bochornos; las reacciones adversas poco comunes fueron: infecciones micóticas incluyendo oportunistas y sepsis; neoplasias benignas, malignas y no especificadas incluyendo quistes y pólipos; Otras reacciones adversas que se reportan raramente incluyen: neoplasias del sistema sanguíneo, linfático, piel y lesiones precancerosas, pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis, trastornos tiroideos, cambios en la glicemia, proteínas séricas, hemodilución, intento de suicidio, delirio, trastorno mental, agresión, trastornos desmielinizantes, convulsión, trastorno extrapiramidal, neuralgia del trigémino, disfonía, facies enmascarada, alteraciones del sueño, alteración del equilibrio y coordinación, pérdida de audición, tinnitus, vértigo, cardiomiopatías, pericarditis, bloqueo en la conducción cardíaca, evento cerebrovascular, arterioesclerosis, fenómeno de Reynaud, livedo reticularis, telangiectasia, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, úlcera nasal, obstrucción intestinal, ascitis, odinofagia, fisura anal, hipermovilidad digestiva, coelitis, dermatosis, exfoliación y descamación de piel, ampolla y úlcera cutánea, rosácea, pitiriasis rosea, estría, alteraciones en la pigmentación de la piel, tendinitis, nefropatía, aborto espontáneo, azoospermia, balanitis, secreción vaginal, disfunción sexual. Alteraciones en pruebas de laboratorio incluyen: Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, enzimas hepáticas, bilirrubina sérica, prolongación del tiempo de coagulación, incremento de ácido úrico sanguíneo. Interacciones medicamentosas: No se han encontrado efectos en la farmacocinética con la administración concomitante de metotrexato, corticoides, AINE's, analgésicos, análogos del 5-aminosalicilico o antiinfecciosos. **CIMZIA** puede provocar de manera errónea un valor elevado de aPTT. Dosificación y posología: La dosis recomendada de **CIMZIA** para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 400 mg (2 inyecciones de 200 mg por vía Subcutánea) inicialmente y en las semanas 2 y 4, seguido de 200 mg cada dos semanas. Para la dosis de mantenimiento, se puede considerar la dosis de **CIMZIA** de 400 mg cada 4 semanas. Presentación: Caja por 2 jeringas prellenadas 1 ml de solución inyectable. Almacenamiento: Mantenga la jeringa prellenada dentro de la caja y protegida de la luz, refrigerada entre 2°C y 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento. No congelar. Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante. Deseche la jeringa después de su uso. Venta con fórmula facultativa. Registro Sanitario No: Cimzia 200 mg INVIMA 2011 M-0011827. Mayor información disponible en el inserto del producto o en Laboratorios Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673-C1220AAC. Tel (54 11) 4127-0000 Buenos Aires- Argentina. Texto Revisado Agosto 2014. MiniPP15Ago/14.



ORENCIA® ABATACEPT
Pólvora liofilizada para Solución Inyectable Intravenosa
Solución Inyectable para Administración Subcutánea

FÓRMULA CUALCUALITATIVA: Pólvora liofilizada para Solución Inyectable Intravenosa: Cada vial de dosis única de ORENCIA® contiene: Abatacept 250 mg. Excipientes: maltosa 500 mg, fosfato de sodio monobásico 17,2 mg, cloruro de sodio 14,6 mg.

Solución Inyectable para Administración Subcutánea: Cada jeringa prellenada de dosis única contiene: Abatacept 125 mg. Excipientes: fosfato de sodio dibásico anhidro 0,838 mg, fosfato de sodio monobásico monohidrato 0,286 mg, polisorbato 188,6 mg, sacarosa 170 mg y agua para uso inyectable c.s.p. 1 mL.

A diferencia de la formulación intravenosa, ORENCIA® solución para administración subcutánea no contiene maltosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente inmunosupresor selectivo

INDICACIONES Y USO: Artritis Reumatoide del Adulto (ARA) ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de grado moderado a grave. ORENCIA® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoide (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliartricular activa de grado moderado a grave. ORENCIA® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con metotrexato (MTX).

Limitaciones Importantes de Uso: ORENCIA® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar ORENCIA® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoide (AR), como la anakinra.

POSOLÓGICOS Y ADMINISTRACIÓN - Artritis Reumatoide del Adulto: En pacientes adultos con AR, ORENCIA® puede administrarse por infusión intravenosa o por inyección subcutánea. ORENCIA® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con DMARDs que no sean antagonistas del TNF. Para la artritis idiopática juvenil, se utiliza una dosificación calculada en función del peso corporal de cada paciente.

Régimen de dosificación intravenosa: ORENCIA® intravenosa debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el rango de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, se debe administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas después de la primera infusión y posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosificación de ORENCIA® para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto		
Peso del Paciente	Dosis	Número de Viales *
Menos de 60 kg	300 mg	2
De 60 a 102 kg	250 mg	3
Más de 102 kg	300 mg	4

* Cada vial de ORENCIA® contiene 250 mg de abatacept para administración.

Régimen de dosificación subcutánea: Luego de una dosis de carga intravenosa única (según las categorías de peso corporal enumeradas en la Tabla 1), se debe administrar la primera inyección subcutánea de 125 mg de ORENCIA® dentro del lapso de 1 día, seguida por inyecciones subcutáneas de 125 mg una vez por semana. Los pacientes que no pueden recibir una infusión pueden iniciar tratamiento con inyecciones subcutáneas semanales de ORENCIA® sin dosis de carga intravenosa. Los pacientes que pasan de la terapia intravenosa con ORENCIA® a la administración subcutánea deben recibir la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Artritis Idiopática Juvenil - Régimen de administración intravenosa: La dosis recomendada de ORENCIA® para pacientes de 6 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil cuyo peso sea menor de 75 kg es de 10 mg/kg por vía intravenosa y se calcula en función del peso corporal del paciente al momento de cada administración. Los pacientes pediátricos que pesen 75 kg o más deberán recibir ORENCIA® de acuerdo con el régimen de dosificación intravenosa para adultos, sin exceder la dosis máxima de 300 mg. ORENCIA® debe administrarse mediante infusión por vía intravenosa durante 30 minutos. Después de la administración inicial, ORENCIA® debe administrarse nuevamente a las 2 y 4 semanas y luego cada 4 semanas. La porción no utilizada en los viales debe ser descartada inmediatamente.

Régimen de administración subcutánea: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de ORENCIA® por inyección subcutánea en pacientes de menos de 18 años de edad.

Indicaciones para la Preparación y Administración de la Infusión Intravenosa: Utilizar una técnica aséptica. ORENCIA® se presenta bajo la forma de polvo liofilizado en viales de un solo uso, sin preservantes. Cada vial de ORENCIA® contiene 250 mg de abatacept. El polvo de ORENCIA® en cada vial debe ser reconstruido con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, usando agua liofilizada estéril proporcionada con cada vial y una aguja de calibre 19-21. Después de la reconstrucción, la concentración de abatacept en el vial debe ser 25 mg/mL. Si el polvo de ORENCIA® es accidentalmente reconstruido usando una jeringa estéril, la solución puede parecerse a partículas translúcidas, por lo tanto, eliminar cualquier solución preparada con jeringas estériles. No utilizar el vial si no está bien agitado. Agitar suavemente el vial con movimientos giratorios para minimizar la formación de espuma, hasta que el contenido esté completamente disuelto. No sacudir. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. No utilizar si se observan partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas. De una bolsa o un vial de infusión de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% de 100 mL, retire un volumen de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% [cual el volumen total de solución de ORENCIA® reconstruida necesaria para la dosis del paciente. Muestre suavemente. No agitar la bolsa o el frasco. La concentración final de abatacept en la bolsa o el frasco dependerá de la cantidad de solución de cloruro de sodio al 0,9% que se agregará al vial. La porción no utilizada en los viales debe ser eliminada inmediatamente. Eliminar la solución si se detecta algún material particulado o decoloración. Toda la solución de ORENCIA® totalmente diluida debe administrarse durante un período de 30 minutos, utilizando un equipo de infusión y un filtro estéril, no apto para la solución de abatacept, (tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm). La infusión conteniendo la solución totalmente diluida de ORENCIA® debe ser administrada dentro de las 24 horas de la reconstrucción de los viales de ORENCIA®. La solución diluida de ORENCIA® puede ser almacenada a temperatura ambiente (20°C a 25°C) o refrigerada entre los 2°C a 8°C antes de su uso. Describir la solución diluida si no se administra dentro de las 24 horas. ORENCIA® no debe administrarse mediante infusión en la misma línea intravenosa junto con otros agentes. No han sido realizados estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de ORENCIA® con otros agentes.

Consideraciones Generales para la Administración Subcutánea: Tras recibir una instrucción adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el propio paciente puede inyectarse su dosis de ORENCIA® si el médico/infermero lo considera apropiado. No utilice jeringas prellenadas de ORENCIA® en las que se observe material particulado o decoloración. ORENCIA® debe ser transparente, y entre incoloro y color amarillo pálido. Los pacientes que usan ORENCIA® para administración subcutánea deben inyectarse todo el contenido de la jeringa (1 mL), que proporciona 125 mg de ORENCIA®, de acuerdo con las instrucciones dadas en las Instrucciones de Uso. Los sitios de inyección deben rotarse, y nunca se deben aplicar inyecciones en áreas en las que la piel está sensible, lastimada, enrojecida o endurecida.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES - Pólvora liofilizada para infusión intravenosa: Viales de vidrio prellenados de dosis única de 125 mg/mL. Jeringa de vidrio prellenada de dosis única de 125 mg/mL con guardas-agua.

CONTRAINDICACIONES: ORENCIA® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a abatacept o a alguno de los componentes de ORENCIA®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Uso Concomitante con Antagonistas del TNF: En estudios clínicos controlados en pacientes con AR del adulto, los pacientes tratados concomitantemente con ORENCIA® intravenosa y antagonistas del TNF sufrieron más infecciones (83%) que los pacientes tratados solo con antagonistas del TNF (43% y 0,8%, respectivamente). En estos estudios no se logró demostrar que la eficacia mejorara significativamente con la administración concomitante de ORENCIA® y antagonistas del TNF; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con ORENCIA® y un antagonista del TNF. Durante la transición del tratamiento con un antagonista del TNF al tratamiento con ORENCIA® se deberá monitorizar a los pacientes para detectar cualquier signo de infección.

Hipersensibilidad Versus REACCIONES ADVERSAS - Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad:

ORENCIA® se ha informado infecciones serias, incluidas sepsis y neumonía, en pacientes que recibieron ORENCIA®. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace fatal. Muchas de las infecciones serias se han producido en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor concomitante, el cual, sumado a la enfermedad de base, pudo haberlos predispuesto a las infecciones. Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con ORENCIA® a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, infecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con ORENCIA® deben ser monitorizados exhaustivamente. Se debe suspender la administración de ORENCIA® si el paciente desarrolla una infección seria. Se ha observado un aumento de la tasa de infecciones serias entre los pacientes con AR del adulto tratados concomitantemente con antagonistas del TNF y ORENCIA®. Antes de iniciar el tratamiento con un inmunomodulador, incluido ORENCIA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis latente a través de una prueba cutánea de la tuberculosis. ORENCIA® no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de ORENCIA® en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA®. Los tratamientos antituberculosos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis B. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA®. En los estudios clínicos con ORENCIA®, se excluyeron los pacientes que tuvieron un resultado positivo de hepatitis.

Vacunas: No se deben administrar vacunas a virus vivo concomitantemente con ORENCIA® o dentro de los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección entre las personas que reciben vacunas a virus vivo y los pacientes tratados con ORENCIA®. Se desconoce la eficacia de la vacunación en pacientes durante el tratamiento con ORENCIA®. Con base en su mecanismo de acción, ORENCIA® podría inactivar la eficacia de algunas vacunas. Se recomienda que los pacientes con artritis idiopática juvenil tengan actualizadas sus vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA®.

Uso en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Ver [Reacciones Adversas en pacientes con EPOC]

Inmunosupresión: Existe la posibilidad de que los medicamentos que inhiben la activación de las células T, incluido ORENCIA®, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y las malignidades ya que las células T participan en las respuestas inmunitarias celulares. No se comprende con claridad cuál es el impacto del tratamiento con ORENCIA® sobre el desarrollo y la evolución de las malignidades. En los estudios clínicos en pacientes con AR del adulto, se observó una tasa de infecciones mayor entre los pacientes tratados con ORENCIA® en comparación con los pacientes tratados con placebo.

REACCIONES ADVERSAS - Experiencia en Estudios Clínicos: Pacientes con en AR del Adulto Tratados con ORENCIA® por vía intravenosa Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades. Los eventos adversos que se informaron más comúnmente (en ≥ 10% de los pacientes tratados con ORENCIA®) fueron cefalea, infección respiratoria alta, nasofaringitis y náuseas. Los eventos adversos que más frecuentemente requirieron intervención clínica (interrupción o suspensión del tratamiento con ORENCIA®) fueron a causa de infecciones. Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron origen a la interrupción del tratamiento fueron infección respiratoria alta (1,0%), bronquitis (0,7%) y herpes zoster (0,7%). Las infecciones más frecuentes que dieron origen a la suspensión del tratamiento fueron neumonía (0,2%), infección localizada (0,2%) y bronquitis (0,1%).

Infecciones: En los estudios controlados con placebo, se informaron infecciones en el 54% de los pacientes tratados con ORENCIA® y en el 48% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones que se informaron más comúnmente (en el 5%-13% de los pacientes) fueron: infección respiratoria alta, nasofaringitis, sinusitis, infección urinaria, gripe y bronquitis. Otras infecciones informadas en menos del 5% de los pacientes con una mayor frecuencia (>0,5%) en los pacientes tratados con ORENCIA® en comparación con el grupo de placebo fueron rinitis, herpes simple y neumonía. Se informaron infecciones serias en el 3,0% de los pacientes tratados con ORENCIA® y en el 1,9% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias más comunes (0,2%-0,5%) que se informaron con ORENCIA® fueron neumonía, cefalea, infección urinaria, bronquitis, diverticulitis y pleuritis aguda.

Malignidades: En la base controlada con placebo de los estudios clínicos, la frecuencia general de malignidades fue similar en ambos grupos (ORENCIA® y placebo, 1,2% y 1,1%, respectivamente). No obstante, se observaron más casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con ORENCIA® (4,6, 0,2%) que en los pacientes tratados con placebo (0). La tasa de linfomas observada es aproximadamente 3,5 veces superior a la esperada en una población general de similar edad y sexo según la Base de datos de Farmacovigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (Faville, Epidemiology, and End Results Database) del Instituto Nacional del Cáncer. Los pacientes con AR, en particular aquellos que tienen una enfermedad sistémica activa, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas. Otras malignidades observadas fueron: cánceres de piel, mama, conducto biliar, vejiga, cervical, endometrial, linfoma, melanoma, síndrome mielodisplásico, cáncer de ovario, páncreas, riñón, testículo, y útero. Se desconoce cuál es la posible participación de ORENCIA® en el desarrollo de malignidades en seres humanos.

Reacciones Relacionadas con la Infusión y Reacciones de Hipersensibilidad: Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron náuseas, cefalea e hipertenсия. Los eventos adversos relacionados con la infusión que se informaron en ≥0,1% y ≥1% de los pacientes tratados con ORENCIA® fueron síntomas cardiovasculares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y dolor; otros síntomas fueron náuseas, ruborización, urticaria, los, hipersensibilidad, prurito, rash y sofocación. La mayoría de estas reacciones fueron leves (88%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA® debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA® por vía intravenosa, el reporte de casos de anafilaxis o reacciones anafilácticas fue <0,1%. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y diarrea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA® y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de ORENCIA®. De los 195 pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ORENCIA® en los estudios clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%). Se debe contar con los medios adecuados para brindar tratamiento médico de soporte de inmediato ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad. Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilácticas luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de ORENCIA®. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de ORENCIA® a la dosis adecuada, y se debe discontinuar el uso de ORENCIA® de manera permanente.

Reacciones Adversas en Pacientes con EPOC: Los pacientes con EPOC tratados con ORENCIA® desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 86%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, los resaca y diarrea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA® que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con ORENCIA® que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6%, respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%] y neumonía [1 de 37 pacientes [3%]). El tratamiento con ORENCIA® en pacientes con AR y EPOC debe administrarse con precaución y se deberá monitorizar a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función respiratoria.

Otras Reacciones Adversas: En la Tabla 2 se resumen los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA® que participaron en los estudios controlados con placebo en AR.

Tabla 2: Eventos Adversos que se Observaron en el 3% o Más de los Pacientes y al Menos con una Frecuencia 1% Mayor en los Pacientes Tratados con ORENCIA® que Participaron en los Estudios Controlados con Placebo en AR		
Evento Adverso (Término Preferido)	ORENCIA® (n=195) %	PLACEBO (n=195) %
Cefalea	12	13
Nasofaringitis	10	9
Náuseas	9	7
Rash	8	7
Dolor de espalda	7	6
Hipertensión	6	4
Diarrea	6	4
Infección urinaria	6	5
Rash	6	3
Dolor de extremidades	4	3
* Incluye 204 pacientes tratados concomitantemente con DMARDs biológicos [etanercepto, anakinra, etanercepto o infliximab].		
* Incluye 124 pacientes tratados concomitantemente con DMARDs biológicos [etanercepto, anakinra, etanercepto o infliximab].		

Inmogenidad: Se analizaron los anticuerpos dirigidos contra la totalidad de la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept, al 1,7% de los pacientes desarrollaron anticuerpos de unión a toda la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept. Como los niveles mínimos de abatacept pueden afectar los resultados de los ensayos, se realizó un análisis de subgrupos. En este análisis se observó que el 5,6% de los pacientes que habían interrumpido el tratamiento con ORENCIA® durante más de 90 días desarrollaron anticuerpos. La presencia de anticuerpos en general fue transitoria y los títulos fueron bajos. La presencia de anticuerpos no se asoció con eventos adversos, cambios en la eficacia o un efecto en la concentración sérica de abatacept. Para pacientes que se retiraron del tratamiento con ORENCIA® durante el período de cinco por hasta seis meses, no se observaron eventos adversos agudos relacionados con la infusión al reiniciar el tratamiento con ORENCIA®.

Experiencia Posterior a la Comercialización: Se han informado reacciones adversas durante el uso de ORENCIA® posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas en forma voluntaria por una población de tamaño limitado, no siempre es posible estimar en forma precisa su frecuencia ni establecer una relación causal con ORENCIA®. Sobre la base de la experiencia posterior a la comercialización del producto en pacientes con AR del adulto, se ha identificado la siguiente reacción adversa durante el uso de ORENCIA® posterior a la aprobación:

- Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitocítica)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS - Antagonistas del TNF: Ver [Advertencias y precauciones - Uso concomitante con antagonistas del TNF].

Otros Tratamientos Biológicos para la AR: La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA® administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

Prueba de Glucosa en Sangre: Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolona quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA® para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreo de glucosa en sangre que, cuando reciben ORENCIA® por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis que están basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa. ORENCIA® para administración subcutánea no contiene maltosa; por lo tanto, no es necesario que los pacientes monitoren su nivel de glucosa.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS - Embarazo: Embarazo Categoría C No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ORENCIA® en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que abatacept atraviesa la barrera placentaria en animales y en estudios de reproducción animal ocurrieron alteraciones en la función inmunitaria. ORENCIA® debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial de la madre justifica el riesgo potencial del feto. Se desconoce si estos hallazgos indican riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes en seres humanos expuestos a abatacept in utero. Sin embargo, la exposición al abatacept en ratas jóvenes, que puede ser más representativa del estado del sistema inmune fetal en humanos, provocó anomalías en el sistema inmune, que incluyen inflamación de la tráquea y el páncreas.

Lactancia: Se desconoce si ORENCIA® se excreta en la leche materna humana o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión por el lactante. Sin embargo, el abatacept se excretó en la leche de ratas. Se deberá tomar la decisión de suspender la lactancia o el tratamiento con ORENCIA®, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso Pediátrico: ORENCIA® intravenosa está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliartricular activa moderada a severa en pacientes pediátricos de 6 años o más. ORENCIA® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con metotrexato. No se recomienda el uso de ORENCIA® en pacientes menores de 6 años de edad. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA® en pacientes pediátricos de menos de 6 años de edad. Tampoco se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORENCIA® en pacientes pediátricos para indicaciones distintas de la artritis idiopática juvenil. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la inyección subcutánea de ORENCIA® en pacientes de menos de 18 años de edad. Se desconoce si abatacept puede atravesar la placenta y llegar al feto cuando la mujer se trata con abatacept durante el embarazo. Dado que abatacept es un agente inmunomodulador, se desconoce la seguridad de administrar vacunas a virus vivos a los bebés expuestos a abatacept en el útero materno. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de vacunar a dichos niños.

Uso Geriátrico: No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Como existe una mayor incidencia de infecciones y malignidades en la población geriátrica, el tratamiento deberá administrarse con precaución a los pacientes de edad avanzada.

SOBREDOSIFICACIÓN: Se administraron dosis de hasta 50 mg/kg por vía intravenosa sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorizar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado.

PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN - Pólvora liofilizada para Solución Inyectable Intravenosa: ORENCIA® (abatacept) polvo liofilizado para infusión intravenosa se presenta en 1 estuche conteniendo 1 vial para uso único acompañado de una jeringa sin aguja desechable proporcionando 250 mg de abatacept en un vial de 15-mL. Solución Inyectable para Administración Subcutánea - ORENCIA® (abatacept) solución inyectable para administración subcutánea se presenta en un estuche conteniendo 4 jeringas de vidrio prellenadas descartables para uso único, con reborte lateral extendido y guarda-agua. La jeringa prellenada proporciona 125 mg de abatacept en 1 mL.

Conservación y Estabilidad: ORENCIA® polvo liofilizado suministrado en vial debe conservarse refrigerado a una temperatura de 2°C a 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento que se indica en el vial. Proteja los viales de la luz conservándolos dentro del envase original hasta el momento de uso. ORENCIA® solución inyectable para administración subcutánea suministrada en jeringa prellenada debe conservarse refrigerada a una temperatura de 2°C a 8°C. No usar después de la fecha de vencimiento que se indica en la jeringa prellenada. Proteja las jeringas de la luz conservándolas dentro del envase original hasta el momento de usarlas. No congelar.

VENTA BAJO RECETA/INDICADA

Especificidad del medicamento: autorizado por el Ministerio de Salud / Certificado No 53.470

Importe: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 177 101, piso 8°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires, Información Médica: Tel.: 0800 - 868 - 1173 / Dirección Técnica: Adriana P. Pugliese Calvo - Farmacéutica

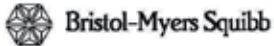
ESTADO MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER ESTE Y TODOS LOS ENVASES DE ORENCIA® EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disco: 403/18 Fecha de la última revisión: 19-Ene-2018

CONSULTE A SU MÉDICO

Hcedo/Fabricado en EE.UU. por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd., Liberty Company Manatt, Puerto Rico, EE.UU.

Este es un resumen del prospecto aprobado. En caso de requerir la versión completa aprobada solicítela al 0800 868 9179 o vía mail a informacion@bms.com



TREMFYA®

NOMBRE GENÉRICO: GUSELKUMAB **CONDICIÓN DE VENTA:** Venta bajo receta archivada. **COMPOSICIÓN:** Cada jeringa prellenada contiene 1ml de guselkumab. Consultar la lista completa de excipientes en el prospecto del producto. **INDICACIONES:** TREMFYA® está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos que son candidatos para terapia sistémica. **POSOLOGÍA:** La dosis recomendada de TREMFYA® es de 100 mg por inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado una respuesta después de 16 semanas de tratamiento. Hay experiencia limitada en ≥ 65 años. Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de TREMFYA® en niños y adolescentes menores de 18 años. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad severa al principio activo o a alguno de los excipientes. Infecciones activas clínicamente importantes. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Infecciones: TREMFYA® puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con TREMFYA® no debe ser iniciado en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o sea adecuadamente tratada. Se pedirá a los pacientes tratados con TREMFYA® que acudan al médico si presentan signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se deberá interrumpir el tratamiento con TREMFYA® hasta que la infección haya sido resuelta. Evaluación de tuberculosis previa al tratamiento Antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA®, se debe comprobar si el paciente tiene infección de tuberculosis (TB). Los pacientes tratados con TREMFYA® deben ser vigilados atentamente por la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar iniciar un tratamiento antituberculoso antes de iniciar TREMFYA® en aquellos pacientes con antecedentes de TB latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo de tratamiento adecuado. Hipersensibilidad Si ocurre una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de TREMFYA® y se debe instaurar el tratamiento apropiado. Inmunizaciones Antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA®, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas, de acuerdo con las pautas de inmunización actuales. No deberían usarse vacunas a organismos vivos en pacientes tratados con TREMFYA®. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas a organismos vivos o inactivas. Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe suspender el tratamiento con TREMFYA® durante al menos 12 semanas posteriores a la última dosis y puede ser reinstaurado al menos 2 semanas después de la vacunación. El médico debe consultar el prospecto de la vacuna específica para información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores posteriores a la vacunación. **INTERACCIONES:** Interacciones con sustratos del CYP450 En un estudio Fase 1 con pacientes con psoriasis en placas moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) de midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no fueron clínicamente relevantes, indicando que las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2) son poco probables. No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran guselkumab y sustratos del CYP450 conjuntamente. Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de TREMFYA® en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. **REACCIONES ADVERSAS:** Resumen del perfil de seguridad La reacción adversa más frecuente a la medicación (RAM) fue infección de las vías respiratorias altas. Inmunogenicidad La inmunogenicidad de TREMFYA® fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y tolerante al fármaco. En los análisis combinados Fase II y Fase III, menos del 6 % de los pacientes tratados con TREMFYA® desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un período de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con TREMFYA®. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección. **NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO:** ARGENTINA: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina. Fecha de última revisión: 25/07/19. Para consultas escribir al mail: infojanssen@janar.jnj.com o comunicarse a las siguientes líneas gratuitas: Argentina: 0-800-122-0238. Este prospecto abreviado no contiene toda la información necesaria para la prescripción de este medicamento, siempre debe consultarse el prospecto completo del producto.



EN ARTRITIS REUMATOIDEA DE MODERADA A SEVERA

**LIBERE A SUS PACIENTES
DEL CURSO DESTRUCTIVO DE LA AR
DE RÁPIDA PROGRESIÓN¹⁻³**

Ahora también aprobado en ARTRITIS PSORIÁSICA²



Orencia® (abatacept) es una especialidad medicinal registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N° 53.470

Referencias:

1. Schiff M., Weinblatt M.E., Valente R., van der Heijde D., Citera G., Elegbe A., et al., Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial, Ann Rheum Dis, 2014; 73(1): 86-94.
2. ORENCIA®, Prospecto de Prescripción Vigente.
3. Westhovens R., Robles M., Ximenes A.C., et al., Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors, Ann Rheum Dis, 2009; 68 (12): 1870-1877.



Bristol-Myers Squibb

427AR19PR00615-01

Para mayor información acerca de nuestros productos sírvase contactar al departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Av. Del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires
Tel.: 0800 666 1179 / email: infomedicalatam@bms.com / www.b-ms.com.ar



Escanee el código
para acceder al
prospecto o ingrese a
<http://scn.my/Orencia>