AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 3 – Número 6 – Agosto 2018

Directores

Alfredo Arturi
Kumiko Eiguchi
Juan José Scali

Editores de Área

Alberto Allievi
Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristófaro
Gabriel Magariños
Gustavo Nasswetter
Daniel Piñeiro
Ricardo Russo
Ariel Schlaen
Elisa Vaiani

Comité Asesor Editorial

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

Director de Edición

Guillermo Prado

ΛRKHΞTYPΘ

Síndrome de Sjögren primario

25. Actualización en fisiopatología de síndrome de Sjögren
Anastasia Secco, Marisel V. Bejarano, Hugo A. Najera.

Mecanobiología

33. Conceptos de mecanobiología: expresión condrocitaria bajo condiciones de estrés mecánico
Juan José Scali.

Escleritis necrotizante idiopática

41. Rituximab en el tratamiento de la escleritis necrotizante idiopática: reporte de un caso
Gustavo Budmann, Alberto Allievi.

OBSERVE A SUS PACIENTES DISFRUTAR UN FUTURO EN EL CUAL PUEDAN MOVERSE CON MÁS LIBERTAD

Cosentyx®
secukinumab

EL PRIMER Y ÚNICO TRATAMIENTO

EN DIRIGIRSE SELECTIVAMENTE A IL-17A[1,2]

AHORA PARA ARTRITIS PSORIÁSICA (APs) DEL ADULTO[1]

- 80% Proporciona respuesta ACR20 en más del 80% de los pacientes que nunca han recibido biológicos a 1 año[4-6]
- Proporciona beneficios rápidos y clínicamente significativos en múltiples dominios de la APs:[4-6]
  - Síntomas articulares • Síntomas cutáneos
  - Dactilitis y entesitis
- 80% Se observó ausencia de progresión radiográfica en más del 80% de los pacientes a lo largo de 2 años[7,8]

AHORA PARA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE (EA) DEL ADULTO[1]

- 80% Proporciona respuestas ASAS20 sostenidas en más de 80% de los pacientes que nunca recibieron biológicos a 1 año[6,9]
- Proporciona beneficios rápidos y clínicamente significativos en EA[6,9]
  - signos y síntomas • función física
- 80% Aproximadamente 80% de los pacientes no tuvieron progresión radiográfica a lo largo de 2 años[10]

Un perfil de seguridad aceptable establecido a través de todas las indicaciones[3,11]

NOVARTIS

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - CP 1429 - CABA - Argentina
Tel.: 4703-7000

Escanee el código para acceder a la información del producto, o solicítelo al 0800-777-1111

REFERENCIAS: 1. Disposición ANMAT 7115/2016. 2. Miossec P, Kolls JK. Nat Rev Drug Discov 2012;11:763-76. 3. Miossec P, et al. N Engl J Med 2009;361:888-98. 4. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis 2015;74(S2):345-6. Poster THU0411 at European League Against Rheumatology (EULAR), 10 June, 2015, Rome, Italy. 5. Kavanaugh A, et al. Arthritis Rheum 2015;67(S10):2573: Oral presentation 2148 at the American College of Rheumatology (ACR), 9 November 2015, San Francisco, USA. 6. Novartis Data on File 2015, FUTURE 2 Clinical Study Report. 7. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2015;74(S2):347-8. Poster THU0414 at European League Against Rheumatism (EULAR), 11 June 2015, Rome, Italy. 8. Mease P, et al. Arthritis Rheum 2015;67(S10):2576: Oral presentation 2148 at the American College of Rheumatology (ACR), 9 November 2015, San Francisco, USA. 9. Baeten D, et al. Arthritis Rheum 2015;67(S10):3482: Poster 2890 at the American College of Rheumatology (ACR), 10 November 2015, San Francisco, USA. 10. 4. Baraliakos X, et al. Arthritis Rheum 2015;67(S10):3939: Abstract 6L at the American College of Rheumatology (ACR), 10 November 2015, San Francisco, USA. 11. 13. Novartis Data on File 2015, Summary of Clinical Safety in Ankylosing Spondylitis.

ILARIS®

(canakinumab)

150 mg inyección subcutánea

Anticuerpo monoclonal totalmente humano anti IL-1β.

➢ **Indicado para:**

CAPS (Sindromes Periódicos Asociados a la Criopirina),
AIJS (Artritis Ideopática Juvenil Sistémica) y
Artritis Gotosa

NOVARTIS

Escanee el código para acceder a la información del producto, o solicítelo al 0800-777-1111

ΛRKHΞTYPΘ

AUTOINMUNIDAD
Comité Editorial

ISSN edición impresa 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 3 – Número 6 – Agosto 2018

Directores

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

Kumiko Eiguchi
Médica Inmunóloga. Profesora Consulta
de Bioquímica e Inmunología.
Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.
Subsecretaria de Políticas, Regulación
y Fiscalización. Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
Ministerio de Salud de la Nación.

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

Director de Edición

Guillermo Prado
Arkhetypo, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñeiro
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

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

Inmunodermatología

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti
Hospital Italiano de Buenos Aires.

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

Matías Stringa
Médico de Planta del
Hospital Universitario Austral.
Jefe de Trabajos Prácticos de la
Cátedra de Dermatología

Inmunoendocrinología

Elisa Vaiani
Médica Pediatra Endocrinóloga
Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan

Secretaría de Redacción

MARÍA V. FORCLAZ
Jefa de Sección de Crecimiento, Desarrollo
y Endocrinología del Servicio de Pediatría del Hospital
Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas.

Viviana C. Herzovich
Jefa de Clínica en Endocrinología del
Hospital de Pediatría SAMIC.
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

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

Secretaría de Redacción

Alex Kostianovsky
Coordinador de Internación.
Hospital Universitario CEMI. Sede Piombo.
Coordinador Curso Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Sebastián A. Muñoz
Médico de Planta. Servicio de Clínica Médica.
Área Reumatología y Enfermedades Autoinmunes.
H.G.A. Dr. Juan A. Fernández.

Alberto O. Orden
Jefe del Servicio de Reumatología.
Hospital Aeronáutico Central.
Jefe del Departamento Médico.
Clínica San Camilo.
Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Gustavo Nasswetter
Médico Reumatólogo
Jefe del Servicio de Reumatología del
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Director de la Carrera de Médicos Especialistas en
Reumatología. Sede Facultad de Medicina. UBA.

Secretaría de Redacción

Marina García Carrasco
División de Reumatología del Hospital
de Clínicas José de San Martín.

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

Ricardo Russo
Médico Inmunólogo / Reumatólogo.
Jefe del Servicio de Inmunología
y Reumatología. Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan

Secretaría de Redacción

Mariana González
Medica Reumatóloga Pediatra
Complejo Médico Policial "Churruca-Visca"

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

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia
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. Neumonóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de Tisioneumonología
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.
Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.
Docente Adscripta Neumonologia.
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
Médico Oftalmólogo
Subjefe de la Sección de Uveitis.
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 Uveitis en el
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Inmunooncología

Sergio M. Daniele
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 Cristófaro
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

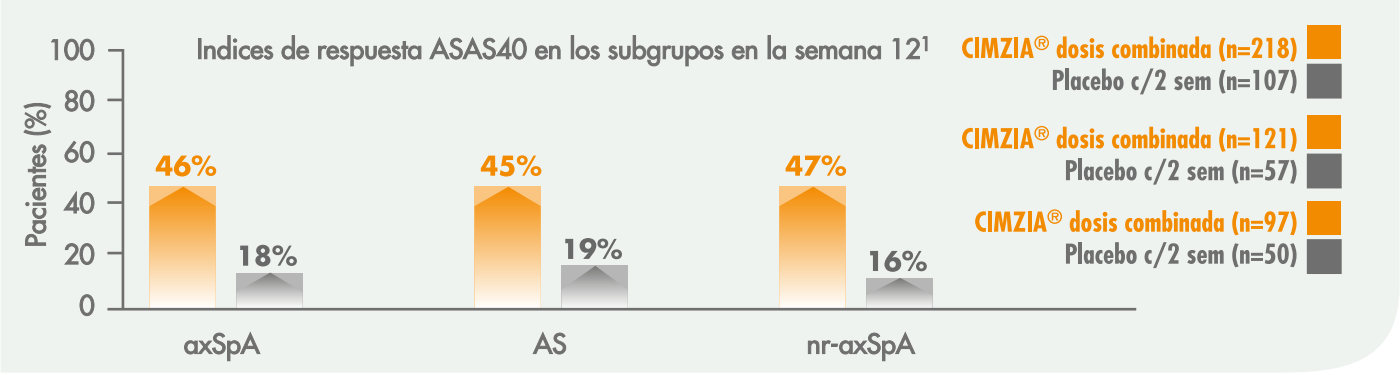
Ana L. Carlini
Médica Oncóloga
Hospital Italiano de La plata
Clínica Breast. La Plata.
Ayudante diplomada.
Cátedra Medicina Interna F . UNLP.

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.

CIMZIA® demostró mejorías similares en los índices de respuesta ASAS40 tanto en pacientes con AS como con nr-axSpA[1]

- 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 semana1, independientemente de experiencia previa de anti-TNF

*Los pacientes del estudio podían haber recibido 1 anti-TNF previo, siempre y cuando no fueran pacientes no respondedores primarios, determina el investigador, 1†ACR20/50/70: Colegio Americano de Reumatología, mejoría de 50% y mejoría de 70% respectivamente. como lo P<.001 vs. placebo para todos los criterios de valoración, excepto para ACR70 en los pacientes con experiencia previa de anti-TNF en la semana 24 (P<.05).[2]

cimzia®
(certolizumab pegol)

Rápida respuesta. Rápida decisión.

Referencias:
1-Landewé 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 ramdomised placebo-controlled phase 3 study. Ann Rheum Dis. Published online ahead of print, 6 september 2013.dol:10.1136/annrheumdis-2013-204231.
2-Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on sings 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 linea el 13 de Agosto de 2013, dol: 10.1136/annrheumdis-2013-203696.

ucb

Montpellier
TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA

ΛRKHΞTYPΘ

AUTOINMUNIDAD
Comité Editorial

ISSN edición impresa 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 3 – Número 6 – Agosto 2018

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 Psicofísica, 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*
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 Neumonología. UBA.*
Domingo Palmero. *Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumonología 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

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*
Emilio Buschiazzo. *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 Miravalle. 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. Hospital Italiano de La Plata*
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.*
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. Hospital Italiano de La Plata.*
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.*
Alejandro Nitsche. *Reumatólogo. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Alemán. CABA.*
Soledad Retamozo. *Departamento de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Carrera de Posgrado de Reumatología de la Universidad Católica de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Córdoba (IUCBC).*
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 Psicofísica. CABA.*
Adriana Testi.
Ana L. Tolín. *Inmunóloga Pediatra. Servicio de Alergia e Inmunología. Hosp. Dr. H. Notti. Mendoza.*

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 Reumatologia. Lima, Perú.*
Maurizio Cutolo. *Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatologia. 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 Musculokeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Insttute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.*
Iain Mc Innes. *Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterenary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.*
Ricardo Romitii. *Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil*
Georg Schett. *Departamento de Medicina Interna, Reumatologia e Inmunologia, 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 tres veces por año en los meses de Mayo, Agosto 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 11 9 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar. arkhetypo.com.ar. Impresa en: GS Gráfica SRL. Charlone 958 - 1970 Avellaneda. Pcia. de Buenos Airess

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 Consejo Editorial ni del Propietario. Ni el Consejo Editorial 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.

olumiant®
(baricitinib)tabletas

LLEGUE MÁS ALLÁ DEL ESTÁNDAR
PRÓXIMAMENTE

PP-BA-AR-0061

Lilly

GADOR EN

REUMATOLOGÍA OSTEOLOGÍA Y ENDOCRINOLOGÍA

CALCIMAX®
Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® FORTE
Citrato de calcio UltraDenso

CALCIMAX® D3
Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

CALCIMAX® D3 400
Citrato de calcio UltraDenso
Vitamina D3

GADOFEROL®
Vitamina D3
Colecalciferol 100.000 UI

CORTIPYREN® B4 – B8
Meprednisona

MARVIL® 70
Alendronato 70 mg

MARVIL® D
Alendronato 70 mg
Vitamina D3 2800 UI

MARVIL® 70
Alendronato 70 mg
Solución bebible

ADROMUX®
Ácido ibandrónico 150 mg

ALLOPURINOL GADOR
Allopurinol 100 – 300 mg

ALLOPURINOL GADOR RETARD
Allopurinol 300 mg

FEBUXTAT®
Febuxostat 80 mg

ALPLAX® 0,25 – 0,5 – 1 – 2
Alprazolam

DANANTIZOL®
Metimazol 5 mg

DANANTIZOL® 20
Metimazol 20 mg

DOLVAN® 50 – 75 – 100 AP
Diclofenac sódico

DOLVAN® FLEX
Diclofenac sódico 75 mg
Pridinol 4 mg

CLINADOL® FORTE
Flurbiprofeno 100 mg

CLINADOL® FORTE AP
Flurbiprofeno 200 mg

LINEA ROE
REUMATOLOGIA
OSTEOLOGIA
ENDOCRINOLOGIA

Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar

Para mayor información sobre nuestros productos visite: www.gador.com.ar

Naturaleza: Revisión. **Área:** Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Síndrome de Sjögren primario. **Recibido** 25/06/2018 **Aceptado** 17/07/2018

Actualización en fisiopatología de síndrome de Sjögren

Update on physiopathology of primary Sjögren Syndrome

Anastasia Secco[1], Marisel V. Bejarano[2], Hugo A. Najera[3].

[1]**Anastasia Secco**
Sección de Reumatología.
Servicio de Clínica Médica.
H.G.A. Bernardino Rivadavia.
anastasiasecco@gmail.com

[2]**Marisel V. Bejarano**
Sección de Reumatología.
Servicio de Clínica Médica.
H.G.A. Bernardino Rivadavia.
vanesa_bejarano@hotmail.com

[3]**Hugo A. Najera**
Sección de Reumatología.
Servicio de Clínica Médica.
H.G.A. Bernardino Rivadavia.
hugonajera2008@hotmail.com

Resumen
El síndrome de Sjögren primario es una exocrinopatía crónica de etiología autoinmune. Si bien los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su origen no han sido completamente esclarecidos, en la actualidad se han publicado diversos trabajos científicos al respecto. Se realizó una búsqueda bibliográfica en PUBMED, LILACS y Cochrane de los últimos cinco años. Se destacó la importancia de los factores genéticos y epigenéticos involucrados, dada la asociación entre el síndrome de Sjögren primario y los genes antígeno leucocitario humano clase I, II y III, así como la función de los microácidos ribonucleicos reguladores importantes del sistema inmune. También se distingue el papel de la inmunidad innata a través del interferón, se resalta el rol de los linfocitos T y B como actores en la perpetuación del daño tisular y el curso crónico de la enfermedad. Resulta de interés conocer las diversas vías patogénicas de la enfermedad a fin de identificar potenciales blancos terapéuticos.
Palabras claves: síndrome de Sjögren primario, genética, epigenética, inmunidad innata, inmunidad adaptativa.

Abstract
Primary Sjögren's syndrome is a chronic exocrinopathy of autoimmune etiology. Although the physiopathological mechanisms involved in its origin have not been completely clarified, several scientific works have been published in this regard. We carried out a literature search in PUBMED, LILACS and Cochrane of the last five years. The importance of the genetic and epigenetic factors involved was highlighted, given the association between primary Sjögren´s syndrome and human leukocyte antigen genes class I, II and III, as well as the role of micro ribonucleic acids as important regulators of the immune system. The role of innate immunity through interferon is also distinguished, the role of T and B lymphocytes is highlighted as actors in the perpetuation of tissue damage and the chronic course of the disease. It is interesting to know the different pathogenic pathways of the disease in order to identify potential therapeutic targets.
Keywords: *primary sjögren syndrome, genetic, epigenetic, innate immunity, adaptative immunity.*

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Correspondencia:
Dra. Anastasia Secco.
Médica de planta.
Servicio de Reumatología.
H.G.A. Bernardino Rivadavia.
Av. Gral. Las Heras 2670. CP: C1425ASQ. Buenos Aires. Argentina
Tel: 11.4809-2061.
Fax: 54.9.11.4809-2061.
Email: anastasiasecco@gmail.com

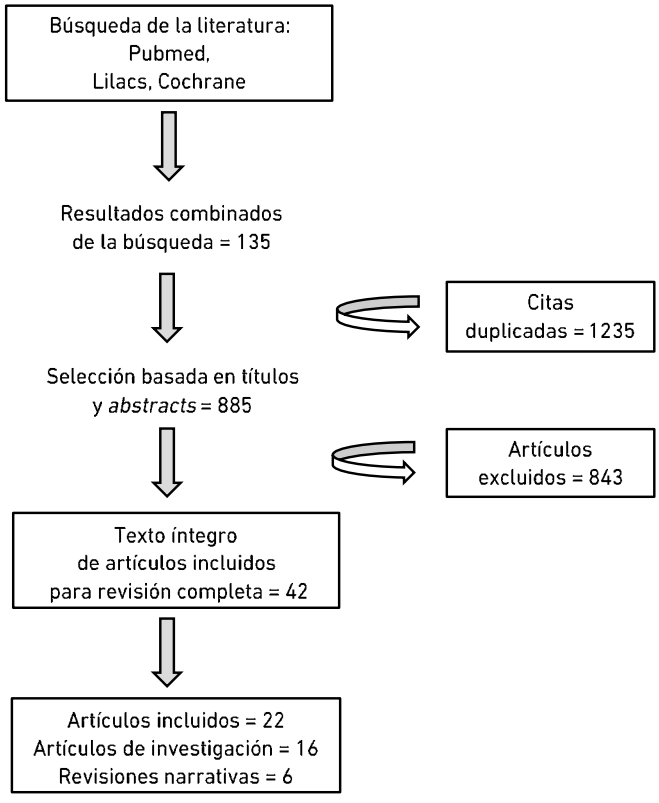
Introducción

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una exocrinopatía autoinmune crónica que afecta principalmente a las glándulas salivales y lagrimales. Si bien actualmente resulta evidente que la susceptibilidad genética, factores ambientales y la desregulación de la respuesta inmune influyen fuertemente en el desarrollo de la enfermedad, la patogénesis de la misma no se ha aclarado completamente.

Se reconoce la existencia de numerosos mecanismos involucrados, algunos generadores y otros perpetuadores del daño tisular, lo que ha motivado la presente revisión.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, LILACS y COCHRANE, desde enero de 2013 a mayo 2018, sin restricción de idiomas. Para la búsqueda en PUBMED se utilizó la siguiente estrategia: [(Sjogren's Syndrome OR Sjogrens Syndrome primary OR Syndrome, Sjogren's) AND (physiopathology OR physiopathogenesis OR etiopathogenesis)]. La búsqueda bibliográfica estuvo a cargo de dos investigadores en forma independiente. Para la selección final de los artículos se evalúo el acuerdo entre ambos y un tercer investigador participó en la selección de aquellos en los que había discordancia. (Figura 1)



Resultados

1. Factores genéticos

Es muy probable que exista un trasfondo genético particular en el SSp. Estudios publicados han reportado que tener un hermano gemelo con SSp se asocia con un riesgo 662 veces mayor de desarrollar esta enfermedad (1). Se han involucrado tanto genes del antígeno leucocitario humano (por su sigla en inglés HLA) como genes no asociados a HLA.

1.1. Genes antígeno leucocitario humano

Los estudios de asociación del genoma completo han demostrado una fuerte asociación entre el SSp y los HLA clase I, II y III (2). La mayor parte de los genes asociados al HLA corresponden al DR y DQ, variando su prevalencia entre los distintos grupos étnicos.

Los alelos DQA1*05:01, DQB1*02:01 y DRB1*03:01 están asociados con alto riesgo para la enfermedad, mientras que DQA1*03:01, DQA1*0501 y DQB1*05:01 se han relacionado con protección (3).

1.2. Genes no antígeno leucocitario humano

1.2.1. Genes asociados con la signatura del interferón:

- ✍ Factor Regulador del gen asociado con la signatura del interferón (INF) 5 (IRF-5).
- ✍ Transductor de señal y Activador de la transcripción 4 (STAT4).
- ✍ Interleuquina 12A (IL-12A).
- ✍ Receptor desencadenante de citotoxicidad natural 3 (NCR3) (4).

1.2.1.2. Genes asociados con la función de células B y T:

- ✍ Linfocitos B quinasa (BLK).
- ✍ Factor de activación de células B (BAFF).
- ✍ Factor B temprano de células B (EBF1).
- ✍ Factor de transcripción general 2I (GTF2I).
- ✍ Receptor de quimiocina C-X-C tipo 5 (CXCR5).
- ✍ Miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral 4(SFFNT4).
- ✍ Proteína 3 inducida por TNF-alfa (TNFAIP3).
- ✍ Proteína interactiva 1 (TNIP1).
- ✍ Linfotoxina-α (LTA).
- ✍ Eotaxina (CCL11).

El IRF-5 ha demostrado tener una fuerte asociación con SSp (5). El mismo codifica para un factor de transcripción que regula una gran cantidad de procesos homeostáticos, inmunes, inflamatorios, mecanismos de defensa frente a virus y relacionados a la patogénesis tumoral (6-8). Su función mejor caracterizada es la participación en la producción de interferón (IFN) de Tipo I y citoquinas proinflamatorias

como interleuquinas (IL) 12,17, 23 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT α).

Sobre este punto, el polimorfismo del gen de IL -12A, que codifica para la subunidad de IL-12 p35, también se ha asociado con SSp.

Un estudio realizado por Fogel y col. (9) investigó la asociación del polimorfismo del gen IL-12A y la presencia de SSp, e intentó dilucidar la participación del equilibrio de IL-12 / IL-35 en esta enfermedad. Los resultados de este estudio apoyaron la participación del equilibrio de IL-12 / IL-35 en la patogénesis. El nivel sérico de IL-35 se asoció con baja actividad de la enfermedad, en contraste con el nivel sérico de IL-12p70, que se asoció con enfermedad más activa.

2. Factores epigenéticos

Las anormalidades epigenéticas relacionadas con la expresión de los micro-ácidos ribonucleicos (de sus siglas en inglés miRNAs), la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la acetilación de histonas probablemente tengan un papel clave en la patogenia del SSp.

2.1. Micro-ácidos ribonucleicos

Los miRNAs son una clase de moléculas reguladoras cortas no codificantes que influyen en la estabilidad del ARN y en la eficacia de la traducción, inhiben la expresión de proteínas específicas e interfieren con muchos procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

Entre las especies de miRNAs, la especie 146a (miR-146a) y la 155 (miR-155) se han reportado como los dos reguladores más importantes del sistema inmune. En el año 2014 Huan Shi y col. (10) realizaron un estudio en el que evaluaron los niveles de expresión de los miR-146a y miR-155 en células mononucleares de sangre periférica en 27 pacientes con SSp y 22 controles sanos. Se observó que los niveles de expresión de miR-146a se encontraban significativamente aumentados en los pacientes con SSp en comparación con los controles y esto se correlacionó positivamente con las escalas visuales análogas (EVAs) de tumefacción parotídea ($r = 0.45$) y xeroftalmia ($r = 0,41$). Aunque los niveles de expresión de miR-155 se encontraban significativamente disminuidos en los pacientes con SSp, la expresión de miR-155 se correlacionó positivamente con las EVAs de xeroftalmía ($r = 0,49$).

2.2. Metilación del ácido desoxirribonucleico:

La metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) es un proceso epigenético que participa en la regulación de la expresión de genes actuando, en general, para reprimir la transcripción génica, por lo que su investigación ha adquirido gran interés.

2.3. Elementos nucleares dispersos largos -1

Los elementos nucleares dispersos largos -1 (de sus siglas en inglés Long Interspersed Nuclear Elements 1 o LINE-1) son retrotransposones, que tienen la capacidad de replicarse activamente y de integrarse dentro del genoma, lo que puede resultar en la aparición de enfermedades como hemofilia y cáncer (11).

Dado que la trasposición de LINE-1 representa una potencial amenaza para la integridad del genoma humano, la evolución ha desarrollado una serie de mecanismos para mantener la expresión de LINE-1 bajo control. Entre ellos se menciona la metilación del promotor de LINE-1.

El estudio publicado por Mavragani y col. en 2017 (12) investigó si la presencia de alteraciones en la metilación del ADN contribuye a la expresión inapropiada de los LINE-1 en el SSp y en el lupus eritematoso sistémico (LES). Se demostró una fuerte correlación positiva entre las transcripciones de LINE-1 y los productos de genes que median la metilación del ADN, la ADN metiltransferasa (DNMT) 3B, la DNMT1, y la proteína de unión a CpG metilo 2 (MeCP2), tanto en glándulas salivales menores de pacientes con SSp como en tejidos renales de pacientes con LES, sugiriendo su potencial rol compensatorio en el control de la expresión inapropiada de LINE-1.

Se ha planteado, además, que la disfunción glandular observada en el SSp podría ser en parte consecuencia de una alteración en la vía de señalización de la enzima requirente de inositol 1/ Proteína de unión 1 a caja X (de sus siglas en inglés: Inositol-requiring enzyme 1a/ X-Box Binding Protein-1 o IRE1a/XBP-1) de respuesta a proteínas mal plegadas, la cual regula los genes implicados en la biogénesis de la maquinaria secretora.

El estudio realizado por Sepúlveda y col. en 2017 (13), tuvo como objetivo determinar la expresión, metilación del promotor y localización de los componentes de la vía IRE1a / XBP-1 en glándulas salivales de pacientes con SS, así como también, determinar su expresión in vitro inducida por IFN-γ. Se observó una disminución de los niveles de ARN mensajero (ARNm) para IRE1a y XBP-1, lo cual puede explicarse en forma parcial, por la hipermetilación de sus promotores. Se concluye que, las señales de estrés glandular como el IFN-γ, podrían ejercer una acción moduladora sobre la expresión de los componentes de la vía IRE1a / XBP-1.

3. Factores inmunológicos

3.1. Inmunidad innata

3.1.1. Interferón

Los IFN son una familia de citoquinas implicadas en la inmunidad innata, poseen actividad antiviral y propiedades antitumorales e inmunomoduladoras. Se han descripto tres tipos, denominados I, II y III (14).

Un estudio publicado por Hall y col. en el año 2015 (15) investigó si la activación de la vía del IFN se correlaciona con

características fenotípicas claves. Para ello se obtuvieron datos clínicos y glándulas salivales congeladas de 82 participantes (53 SSp, 29 controles). Se observó que el 58% de los participantes con SSp tenían una alta actividad de IFN y diferían significativamente de aquellos con baja actividad [mayor prevalencia de sialometría anormal, leucopenia, hipergammaglobulinemia, anticuerpos antinucleares (ANA) en altos títulos, anticuerpo anti RO (anti-SSA) y mayor puntaje de foco].

3.1.1.1. Interferón tipo I

Si bien la producción excesiva de INF tipo I, desencadenada por factores ambientales y genéticos se considera patógena en el SSp, no se sabe si la producción de IFN de tipo I actúa como un factor causal o se produce como resultado del proceso de la enfermedad.

En respuesta a este interrogante, Szczerba y col. (16) estudiaron la deficiencia del receptor del INF alfa I en un modelo murino. En comparación con los ratones silvestres, los ratones con bloqueo del receptor de IFN tipo I tenían una infiltración de células mononucleares significativamente menor a nivel de las glándulas salivales y lagrimales.

También se observó que los ratones con bloqueo del receptor estaban completamente protegidos de la disfunción de glándulas salivales, aunque, tuvieron una importante respuesta de autoanticuerpos en comparación con los ratones de tipo silvestre.

3.1.1.2. Signatura de interferón

Las diferentes variaciones de expresión génica determinarían la participación de vías de señalización específicas, lo que podría tener valor diagnóstico, pronóstico y predictor de respuesta al tratamiento.

El término signatura de INF alfa se ha empleado para describir un fenómeno caracterizado por una sobreexpresión de genes regulados por INF tipo I (14). Sobre este punto, se han implicado numerosos factores, como el Transductor de señal y activador de la Transcripción 1 (STAT-1) los cuales, en respuesta a citoquinas y factores de crecimiento, son fosforilados por las quinasas asociadas al receptor, y forman homodímeros o heterodímeros que se trasladan al núcleo celular donde actúan como activadores de la transcripción.

El estudio de Pertovaara y col. realizado en 2016 (17) evaluó el perfil de activación de STAT- 1 en respuesta a la estimulación con citoquinas en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de pacientes con SSp, así como también la expresión de los supresores de señalización de citoquinas (SOCS) y los genes blanco de IFN-γ. Se observó que la inducción de la fosforilación de STAT1 aumentó significativamente en las células B y monocitos de los pacientes con SSp en respuesta a la estimulación con IFN-α, IFN-γ o IL-6. En consecuencia, las respuestas génicas mediadas por STAT1 aumentaron también de forma significativa. Asimismo, se produjo un aumento en la expresión del ARNm de SOCS1 y SOCS3 en estos individuos. Estos resultados indicarían que a nivel de las células inmunes de individuos con SSp existe una mayor sensibilidad a las señales de activación del STAT1.

Por otro lado, el reconocimiento de ácidos nucleicos por sensores de ácidos nucleicos citosólicos es un desencadenante importante para la inducción de IFN de tipo I. Tras la activación, los sensores de ADN citosólico pueden interactuar con la proteína estimuladora de los genes de interferón (STING), y la activación de STING provoca una expresión aumentada de los IFN de tipo I.

Un estudio realizado por Papinska y col. (18) investigó si la vía sensora de ADN citosólico influye en el desarrollo de SSp. Se inyectaron ratones con un agonista de STING, el ácido dimetilxantenona-4-acético (DMXAA). Se observó una rápida expresión de IFN-β I,IL-6 y a nivel de las glándulas salivales y en circulación. En contraste con este hallazgo, el aumento de la expresión de genes de interferón gamma sólo se detectó de manera dominante a nivel de glándulas salivales.

Se observó, además, el desarrollo de autoanticuerpos, sialoadenitis e hipofunción glandular en los ratones tratados.

3.1.1.3. Interferón tipo II

El INF tipo II es inducido por estímulos mitogénicos o antigénicos y es sintetizado solamente por ciertas células del sistema inmunitario como las Natural Killer, linfocitos cooperadores y citotóxicos.

3.1.1.4. Interferón tipo III

El interferón de tipo III o IFN-ks agrupa a una familia de interferones recientemente identificados (IFN-k1 / IL-29, IFN-k2/ IL-28 A e IFN-k3/IL-28 B) los cuales estarían involucrados en numerosas patologías, incluyendo desordenes autoinmunitarios y neoplasias.

El trabajo publicado por Apostolou y col. en 2016 (19) estudió la expresión de IFN tipo III y su receptor común, el IFN-kR1 / IL-28Ra, en el SSp. Su expresión se examinó en CMSP sueros y células epiteliales de glándulas salivales menores (GSM) estimuladas por receptor tipo Toll (de su siglas en inglés TLR) de pacientes con SSp y controles con sicca. Todos los miembros de la familia de IFN tipo III se detectaron en epitelios ductales y acinares de GSM de pacientes con SS y controles con sicca. IFN-k2 / IL-28A e IFN-k3 / IL-28B también se expresaron en células mononucleares infiltrantes. En pacientes con SSp, la expresión epitelial de IFN-k2 / IL-28A fue más intensa en comparación con los controles. El receptor IFN-kR1 / IL-28Ra se detectó en todos los tipos de células, excepto los fibroblastos, y fue excepcionalmente fuerte en las células dendríticas plasmocitarias, lo que indica que las mismas son susceptibles a la regulación mediada por IFN tipo III. En la periferia, sólo se detectó IFN-k1 / IL-29 en suero, significativamente más elevado en pacientes con SS en comparación con los controles con sicca.

3.1.2. Receptores tipo Toll

Los TLR son proteínas transmembrana pertenecientes a la familia de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Están implicados principalmente en la inmunidad innata a través de su capacidad para reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), algunos TLR son capaces de reconocer elementos propios, particularmente en forma de complejos inmunes que asocian al antígeno Ro o La con su autoanticuerpo (TLR-9), o ARN de cadena única o doble (TLR-3, -7 y -8).

La activación de los TLR después del reconocimiento de su ligando específico conduce a la inducción o represión de los genes que participan en la respuesta, los TLR tienen un dominio intracelular llamado receptor Toll/IL-1 (TIR, por la sigla en inglés de Toll/IL-1 receptor) el cual interacciona con moléculas adaptadoras que permiten el inicio de la cascada de señalización intracelular.

La proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (de sus siglas en inglés Myd88) es la molécula adaptadora más comúnmente usada por todos los TLR. En un estudio realizado por Kiripolsky y col. (20) se desarrollaron ratones NOD (de sus siglas en inglés: *diabetic non obese*) deficientes en Myd88, y se halló que estos animales mostraban una reducción de la inflamación a nivel exócrino y extraglandular y que se encontraban protegidos contra la pérdida de flujo salival. También se observó que sus esplenocitos no incrementaban los marcadores de activación ni secretaban IL-6 en respuesta a un agonista dependiente de Myd88. Estos datos demostraron que Myd88 es un mediador crucial en las manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad.

3.1.3. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

Una de las consecuencias de la estimulación de la inmunidad innata es la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFκB), que puede ocurrir en diferentes tipos de células.

En el estudio realizado en 2011 por Sisto y col. (21) se observó que en las células epiteliales de las glándulas salivales de pacientes con SSp, la hiperactivación de NFκB se asociaba con una disminución en la expresión de la proteína A20, la cual actúa como reguladora de su activación.

Peng y col. reportaron en 2010 (22) que la función defectuosa del gen inhibidor de NFκB α (también conocido como IκBα), conduce al desarrollo de SSp en ratones, sugiriendo que la activación desregulada de la señalización de NFκB podría influir en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad.

3.1.4. Factor de activación de linfocitos B

El factor de activación de los linfocitos B (BAFF) es un miembro de la superfamilia de ligandos del FNT reconocido como una citoquina vital para la maduración y sobrevida de los linfocitos B periféricos, y el desarrollo y activación de órganos linfoides.

Interactúa con tres receptores de la superfamilia de ligandos del FNT, expresados principalmente por linfocitos B: el receptor para BAFF (BAFF-R), el ligando de interacción de ciclofilina, activador transmembrana y calcio modulador (TACI), y el antígeno de maduración de célula B (BCMA). Es secretado no sólo por monocitos, macrófagos y células dendríticas, sino también por linfocitos T, B y las células epiteliales de glándulas salivales, que son el blanco de la respuesta autoinmune en el SSp (23). La producción excesiva de IFN-α en el infiltrado celular induce la expresión de citoquinas como BAFF y lleva a la estimulación de linfocitos B autorreactivos, los ratones transgénicos que sobre-expresan BAFF desarrollan características lupus like y posteriormente, infiltrados linfocitarios en glándulas salivales y manifestaciones clínicas semejantes al SSp.

3.1.5. Células dendríticas plasmocitoides

Las células dendríticas plasmocitoides (CDP) son las células presentadoras de antígeno por excelencia y constituyen un nexo entre la inmunidad innata y la adaptativa.

Su superficie presenta numerosos receptores de señales de peligro, incluidos los TLR, y son las principales productoras de IFN-α.

Se ha demostrado su presencia en las glándulas salivales de pacientes con SSp, encontrándose ausentes en el tejido glandular de sujetos sanos. En respuesta a la estimulación con IFN, las CDP aumentan la producción de BAFF, pudiendo influir en la activación de las células B.

En el modelo de ratón NOD, se ha observado que la acumulación de células dendríticas en las glándulas salivales precede al infiltrado linfocitico, lo que sugeriría la participación de estas células en el inicio de la enfermedad.

Asimismo, se ha descripto una correlación entre la infiltración de células dendríticas y el grado de infiltración de glándulas salivales en el modelo murino, la cual parece existir también en los seres humanos (24).

3.1.6. Células Epiteliales

Las células epiteliales son los principales actores en la patogénesis de SSp, no solo como blancos de la enfermedad, sino también como impulsores del proceso patogénico.

Se ha planteado la existencia de una "epitelitis autoinmune" en la patogénesis del SSp (25). De acuerdo con esta teoría, las células epiteliales son reguladores centrales de la respuesta autoinmune actuando como células presentadoras de antígenos atípicos, dada la presencia de moléculas coestimuladoras en su superficie, como CD80 y CD86.

Se ha observado que estas células presentan una hiper expresión de HLA DR dependiente de IFN γ y producen FLT-3L (tirosina quinasa 3 similar a FMS), la cual ha sido recientemente implicada en alteraciones en la organización de los linfocitos B durante el curso del SSp.

Se ha postulado la presencia de anormalidades en el proceso de apoptosis inducido por Fas / Fas ligando (FasL).

3.1.7. Células acinares

Se conoce que la inervación colinérgica incrementa la producción de saliva, mediante las señales intracelulares de calcio y el trasporte de agua a través acuaporinas (AQP: canales de agua de la membrana).Sobre este punto, un estudio noruego realizado en 2014 (26) investigó los posibles cambios fisiopatológicos en la regulación del volumen celular, la expresión y localización de las AQP, y las señales intracelulares de calcio, en células acinares de glándulas salivales pertenecientes a pacientes con SSp y se comparó con controles, se encontró que la expresión de AQP1 y 5, la distribución de proteína de AQP1, 3 y 5, la regulación del volumen de células glandulares y la señalización de calcio intracelular estaban alteradas, lo que señala otro posible mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.

3.2. Inmunidad adaptativa

3.2.1. Linfocitos T

Se ha observado que el SSp se acompaña con frecuencia de linfopenia T moderada. Existiría una disminución de los linfocitos T (LT) de memoria (CD4 + / CD45RO + y CD8 + / CD45RO +), y un aumento moderado en la población de LT doble negativos. Se ha descripto que, en esta enfermedad, los LT circulantes expresan muchos marcadores de activación, con el consiguiente aumento de la transcripción de IL-10 y IL-13.

A nivel de las glándulas salivales, el infiltrado inflamatorio consiste esencialmente en células T CD4 +, con marcadores de activación en su superficie. Éstas células secretan IL-1, FNTα, IFN-γ e IL-10.

Un estudio realizado por Haskett y col. (27) intentó caracterizar a las subpoblaciones de células T CD4+ que infiltran las glándulas salivales, y analizar la regulación del eje de señalización del receptor de linfotoxina beta / LIGHT, en un modelo murino, debido a que éste se encuentra involucrado en la activación de las LT y de macrófagos. Se identificaron dos subpoblaciones nuevas de células T CD4 + caracterizadas por altos niveles de PD1 (por sus siglas en inglés: molécula de muerte programada 1): células T reguladoras proteínas de dominio positivo 1 (PRDM 1), que expresan factores inmuno-reguladores y células T convencionales IL 21 + que expresan una signatura transcripcional patógena. En forma similar a las observaciones realizadas en ratones, se detectaron grandes cantidades de células T CD4 + PD1 + en glándulas salivales de pacientes con SSp, pero no en glándulas salivales normales.

El estudio publicado por Kim y col. en 2016 (28) investigó el papel de SMAD 4, una molécula de señalización de la vía factor de crecimiento transformante beta, en LT de ratones NOD. Los ratones NOD con delección específica de SMAD4 en sus células T (Smad4 tKO) tuvieron un desarrollo acelerado de SSp, en comparación con ratones NOD de tipo silvestre (WT) presentando una mayor infiltración de linfocitos en glándulas exócrinas, disminución de la producción de lágrimas y saliva, y aumento de LT productoras de citoquinas (IFN-γ, IL17) también aumentaron en los ratones Smad4 tKO. Se observó que la interrupción de la vía Smad4 aumenta la activación de las células T efectoras, lo que resultó en un aumento de la activación de células Th17, lo que indica que la proteína Smad4 podría tener un papel protector para el desarrollo de SSp.

Los infocitosTh17 constituyen una población dentro de LT CD4 + efectores. Sus citoquinas características son IL-17, IL-21 e IL-22. En el SSp, se sospecha una implicación de Th17 dada la presencia de niveles circulantes elevados de IL-17 y la demostración de grandes cantidades de células Th17 en los infiltrados linfocitarios de glándulas salivales (29).

En un estudio realizado en 2017 por Gan y col. (30) se midieron los niveles de IL 17A y 17F en 109 pacientes con SSp y 42 controles sanos, los resultados mostraron que los niveles de IL-17F se encontraban significativamente aumentados en pacientes con SSp, asociándose a un aumento de anticuerpos de tipo IgG e IgM, títulos más altos de ANA y anti-SSA, y una reducción de C3 y C4. Asimismo, los pacientes con mayor actividad de la enfermedad medida por el EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) tenían niveles séricos más altos de IL-17F.

Recientemente, investigaciones realizadas en diferentes enfermedades autoinmunes han vinculado a la osteopontina (una proteína fosforilada de unión a integrina) con células T patógenas, particularmente células Th17 (31).

Un estudio realizado por Husain-Krautter et al. 2015 (32) en un modelo murino observó que los ratones transgénicos que expresaban osteopontina desarrollaban SSp de forma espontánea, presentando infiltración linfocítica a nivel de glándulas salivales y niveles más elevados de autoanticuerpos.

3.2.2. Células B

In vitro, se ha demostrado que las células epiteliales de las glándulas salivales activan a las células T CD4 +, mediando su diferenciación a células T foliculares auxiliares, lo que a su vez aumenta la supervivencia de las células B. Además, se ha demostrado que las células epiteliales interactúan directamente con las células B y pueden promover su diferenciación hacia diferentes subtipos B, similar a lo observado en las lesiones de las glándulas salivales de los pacientes con SSp.

El estudio realizado por Barcelos y col. en 2018 (33) evaluó la distribución de subpoblaciones de linfocitos B y su posible asociación con determinadas características fenotípicas en pacientes con SSp y pacientes con sicca. En comparación con los controles, los pacientes con SSp tuvieron porcen-

tajes más bajos (29,5 frente a 44,4 %) y números absolutos (47 frente a 106 células / µl) de células B de memoria, en los pacientes con SSp el recuento más bajo de células B de memoria se asoció con una mayor duración de la enfermedad (14,3 *versus* 8,1 años, p < 0,01) y un perfil de enfermedad más activo según ESSDAI (3,1 *versus* 1,4, p = 0,04).

En la tabla 1 se exponen los resultados de los estudios seleccionados, a modo de resumen.

Conclusión

La patogenia del síndrome de Sjögren es compleja y multifactorial. A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos involucrados en su origen, particularmente en el campo de la inmunología y la genética, la fisiopatología del mismo continúa siendo, en su mayor parte, desconocida.

En la presente revisión se destaca la importancia de la interacción entre los factores genéticos y epigenéticos involucrados, el rol de la inmunidad innata a través del INF, así como el papel de la inmunidad adaptativa mediante la participación de las células T y B. Se resalta el rol central de las células epiteliales, y el reciente interés dirigido sobre nuevos actores involucrados en el proceso patogénico, como el BAFF y la IL 17. Resulta de interés conocer las diversas vías patogénicas implicadas, a fin de identificar potenciales objetivos y ampliar las perspectivas terapéuticas.

Tabla 1. Resumen de los artículos seleccionados

Humanos	Publicación	Población en estudio	Puntos clave
STAT- 1	Pertovaara *et al.* 2016	Pctes con SSp (n = 16) y controles (n = 15).	Mayor sensibilidad a las señales de activación del STAT1 en SSp.
IL 17	Gan *et al.* 2017	Pctes con SSp (n = 109) y controles (n = 42).	IL-17 F correlaciona con el aumento de los niveles de autoanticuerpos y actividad de la enfermedad.
AQP 1,3 Y 5	Enger *et al.* 2014	Pctes con SSp (n = 35) y controles (n = 41).	La expresión de ARNm de AQP1 y 5, la distribución de proteína de AQP1, 3 y 5, la regulación del volumen de células glandulares y la señalización de calcio intracelular están alteradas en SS.
IFN tipo III	Apostolou *et al.* 2016	Pctes con SSp (n = 46) y controles (n = 17).	Mayor expresión epitelial de IFN-k2 / IL-28A en SSp comparación con controles de sicca.
IFN	Hall *et al.* 2015	Pctes con SSp (n = 53) y controles (n = 29).	Alta actividad de IFN asociado a mayor prevalencia de sialometría anormal, leucopenia, hiperglobulinemia, ANA, anti-SSA y mayor score de foco.
Células B de memoria	Barcelos *et al.* 2018	Pctes con SSp (n = 57) Sicca (n = 68) controles sanos (n = 24).	El recuento total más bajo de células B de memoria se asocia a mayor duración de la enfermedad y perfil de enfermedad más activo en SSp.
LINE-1	Mavragani *et al.* 2017	Pctes con SSp (n = 42) y controles sicca (n = 17).	Mecanismos de metilación alterados contribuyen a la patogenia de trastornos autoinmunes sistémicos y procesos linfoproliferativos relacionados.
IL-12 / IL-35	Fogel *et al.* 2017	Pctes con SSp (n = 673) y controles sicca (n = 585).	El nivel sérico de IL-35 se asocia con baja actividad de la enfermedad. El nivel de IL-12p70, se asocia con enfermedad más activa.
vía IRE1a / XBP-1	Sepúlveda *et al.* 2018	Pctes con SSp (n = 47) y controles (n = 37).	Disminución de los niveles de ARNm para IRE1a, XBP-1 y GRP78 puede explicarse por hipermetilación de sus promotores y es consistente con estrés del retículo endoplásmico crónico.
Modelo Murino			
Myd 88	Kiripolsky *et al.* 2017	NOD.B10Myd882	Señalización mediada por Myd88 necesaria para las manifestaciones locales y sistémicas de la SS.
Osteopontina	Husain-Krautter *et al.* 2015	NOD. Opn Tg mice	Ratones transgénicos que expresan OPN desarrollan espontáneamente SS.
SMAD4	Kim *et al.* 2016	NOD. Smad4 tKO	La proteína Smad4 en células T evita el desarrollo de SS en ratones NOD.
Vía Light/receptor de linfotoxina beta	Haskett *et al.* 2016	NOD a los que se administró LTbR-Ig	LTbR-Ig no detiene el reclutamiento de células T efectoras PD1 + en los tejidos blanco.
Receptor IFN I	Szczerba *et al.* 2013	NOD. B6.Ac1Aec2Ifnar1 - / -	Deficiencia del receptor de interferón de tipo I previene síndrome de Sjögren en ratones NOD.
STING	Papinska *et al.*2018	Ratón C57BL/6	Agonista de STING aumenta la expresión de IFN β 1, IL 6 y TNF α en de las glándulas salivales, y circulación.La activación de la vía STING tiene el potencial de iniciar SS.

Bibliografía

1. Kuo CF. et al. Familial risk of Sjögren's syndrome and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population study. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1904–1912.
2. Lessard CJ, Li H, Ice JA, et al .Identification of Multiple Sjögren's Syndrome Susceptibility Loci. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72: A54-A55.
3. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S et al. HLA and Sjogren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. Autoimmun Rev. 2012;11(4):281-7.
4. Teos LY, Alevizos L.Y. Genetics of Sjögren's syndrome. Clin Immunol. 2017 Sep;182:41-47.
5. Reksten TR, Lessard CJ, Sivils KL. Genetics in Sjögren syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42:435–447.
6. Byrne AJ, Weiss M, Mathie SA et al. A critical role for IRF5 in regulating allergic airway inflammation mucosal. Immunol. 2017;10: 716–726.
7. Marsili G, Perrotti E, Remoli AL et al. IFN regulatory factors and antiviral innate immunity: how viruses can get better. Journal of Interferon & Cytokine Research 2016; 36 (7):414-432.
8. Ryzhakov G, Eames HL, Udalova IA et al. Activation and function of Interferon regulatory factor 5. Journal of Interferon & Cytokine Research.2015; 35:71-78.
9. Fogel O, Rivière E, Seror R et al. Role of the IL-12/IL-35 balance in patients with Sjögren syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2017; 17: 31434-3.
10. Shi H, Zheng LY, Zhang P et al. MiR-146a and miR-155 expression in PBMCs from patients with Sjögren's syndrome. J Oral Pathol Med. 2014 Nov; 43(10):792-7.
11. Beck CR1, Garcia-Perez JL, Badge RM et al. LINE-1 elements in structural variation and disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2011;12: 187-215.
12. Mavragani CP, Nezos A, Sagalovskiy I et al. Defective regulation of L1 endogenous retroelements in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus: Role of methylating enzymes.J Autoimmun. 2018 Mar; 88:75-82.
13. Sepúlveda D, Barrera MJ, Castro I et al. Impaired IRE1α/XBP-1 pathway associated to DNA methylation might contribute to salivary gland dysfunction in Sjögren's syndrome patients. Rheumatology (Oxford). 2018 Jun 1;57(6):1021-1032.
14. Rönnblom L, Eloranta ML. The interferon signature in autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol. 2013 Mar;25(2):248-53.
15. Hall J, Baer AN, Shah AA et al. Molecular Subsetting of Interferon Pathways in Sjogren's syndrome. Arthritis Rheumatol. 2015 September ; 67(9): 2437–2446.
16. Szczerba BM, Rybakowska PD, Dey P et al. Type I Interferon receptor Deficiency prevents Murine Sjögren's syndrome. J Dent Res. 2013 May; 92(5): 444–449.
17. Pertovaara M, Silvennoinen O, Isomäki P.Cytokine-induced STAT1 activation is increased in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Immunol. 2016 Apr; 165: 60-7.
18. Papinska J, Bagavant H, Gmyrek GB et al. Activation of Stimulator of Interferon Genes (STING) and Sjögren Syndrome. J Dent Res. 2018 Mar 1:22034518760855.
19. Apostolou E, Kapsogeorgou EK, Konsta OD et al. Expression of type III interferons (IFNαs) and their receptor in Sjögren's syndrome. Clin Exp Immunol. 2016 Dec;186(3):304-312.
20. Kiripolsky J, McCabe LG, Gaile DP et al. Myd88 is required for disease development in a primary Sjögren's syndrome mouse model. J Leukoc Biol. 2017 Dec;102(6):1411-1420.
21. Sisto M, Lisi S, Lofrumento DD et al. A failure of TNFAIP3 negative regulation maintains sustained NF-αB activation in Sjögren's syndrome. Histochem Cell Biol. 2011 Jun;135(6):615-25.
22. Peng B, Ling J, Lee AJ et al. Defective feedback regulation of NF-kappaB underlies Sjogren's syndrome in mice with mutated kappaB enhancers of the IkappaBalpha promoter. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107 (34):15193-8.
23. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M et al. B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family expression in blood monocytes and T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. Scand J Immunol. 2008 Feb;67(2):185-92.
24. Martel C, Jauberteau MO, Vidal E. Pathophysiology of primary Sjögren's syndrome. Rev Med Interne. 2014 Aug;35(8):524-30.
25. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H et al. Sjögren syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jul 7;2:16047.
26. Enger TB, Aure MH, Jensen JL et al. Calcium signaling and cell volume regulation are altered in Sjögren's Syndrome. Acta Odontol Scand. 2014 Oct;72(7):549-56.
27. Haskett S, Ding J, Zhang W et al. Identification of Novel CD4+ T Cell Subsets in the Target Tissue of Sjögren's Syndrome and Their Differential Regulation by the Lymphotoxin/LIGHT Signaling Axis. J Immunol. 2016 Nov 15;197(10):3806-3819.
28. Kim D, Kim JY, Jun HS. Smad4 in T cells plays a protective role in the development of autoimmune Sjögren's syndrome in the non obese diabetic mouse . Oncotarget. 2016 Dec 6; 7(49):80298-80312
29. Verstappen GM, Corneth OBJ, Bootsma H et al. Th17 cells in primary Sjogren's syndrome: Pathogenicity and plasticity. J Autoimmun. 2018 Feb;87:16-25.
30. Gan Y, Zhao X, He J et al. Increased Interleukin-17F is Associated with Elevated Autoantibody Levels and More Clinically Relevant Than Interleukin-17A in Primary Sjögren's Syndrome. J Immunol Res. 2017; 2017:4768408.
31. Rittling SR, Singh R. Osteopontin in Immune-mediated Diseases. J Dent Res. 2015 Dec;94(12):1638-45.
32. Husain-Krautter S, Kramer JM, Li W et al. The osteopontin transgenic mouse is a new model for Sjögren's syndrome. Clin Immunol. 2015 Mar; 157(1):30-42.
33. Barcelos F, Martins C, Papoila A et al. Association between memory B-cells and clinical and immunological features of primary Sjögren's syndrome and Sicca patients. Rheumatol Int. 2018 Jun;38(6):1063-1073.

Naturaleza: Revisión de literatura.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas. Biofísica.

Enfermedad autoinmune: Mecanobiología.

Recibido 10/02/2018 **Aceptado** 15/05/2018

Conceptos de mecanobiología: expresión condrocitaria bajo condiciones de estrés mecánico

Concepts in Mecanobiology: condrocyte expression under mechanical stress loading

Juan José Scali.

Maestro de la
Reumatología Argentina
Ex Jefe de Unidad de Reumatología.
Hospital Universitario
Carlos G. Durand
UBA-Buenos Aires.

It is not the strongest of species that survives,
nor the most intelligent but the one most responsive to change.
Charles Darwin

Resumen

Los factores mecanobiológicos tienen un rol central en la degradación del cartílago en la osteoartritis. Desglosaremos algunos conceptos de diversos autores partiendo primero de un estudio de Qiang Liu *et al.* que identifica con rigurosidad científica la influencia del estrés mecánico en el cartílago y sobre su componente celular, los condrocitos. Exploraron estos efectos en la morfología de diferentes regiones realizando examen histológico, biomecánico por nanoidentación. Sobre los condrocitos utilizaron una fuerza tensil cíclica (CTS) de 0,5 Hz,10 %, aplicándola sobre los cultivos condrocitarios usando sistema Flexcell FX-5000, al mismo tiempo que estudiaban las propiedades condrocitarias con microscopia de fuerza atómica (FMA). Realizaron tinciones con azul de toluidina y azul alcián luego de la exposición a CTS. La expresión de moléculas de matriz extracelulares (ECM) sobre condrocitos se detectó con qPCR e inmunofluorescencia después de exponerlos a CTS. Los resultados demostraron diferentes morfologías y propiedades mecánicas en las diferentes regiones estudiadas del cartílago que trataremos de desmenuzar en el presente informe. Sus conclusiones implicaron finalmente al estrés mecánico con poder para afectar el fenotipo condrocitario y por ende alterar asimismo la expresión de ECM condrocitaria.

Palabras claves: osteoartritis, estrés mecánico, mecanostato.

Abstract

The mechanical/biologic factors have a pivotal role in the cartilage breakdown in OA. This time, several authors and specially a paper from Quiang Liu et al., identifying the mechanic stress influence on the cartilage and on the cellular components, the chondrocytes, will be discussed deeply. The paper explore all this effects over different sites of cartilage morphology through histologic examination, biomechanics by nanoindentation, and on chondrocytes they used a CTS of 0,5 Hz, 10%) on culture using a Flexcell FX-5000 system. At same time they studied the chondrocyte properties with AFM (Atomic Force Microscopy). They utilize Toluidine blue and Alcian Blue staining after CTS (Cyclic tensile Strain) exposition. The ECM expression (Extracellular matrix molecules) were detected by qPCR and Immunoflourescence in chondrocytes after CTS exposition. The results show different morphologies and mechanical properties in different studied cartilage regions that this report will explain. Conclusions: the mechanical stress can affect the chondrocyte phenotype and also the chondrocyte ECM expression.

Keywords: *osteoarthritis, mechanical stress, mechanostato.*

El autor declara no tener conflicto de interés.

Correspondencia:
Dr. Juan José Scali.
Av. San Pedrito 323 - 6º B.
CABA. ARGENTINA.
E-mail: scalimd@gmail.com

Introducción

Sabemos desde hace unos años que los factores mecánicos pueden tener un rol clave para regular aspectos óseos/tendonales y el progreso de la degradación del cartílago en diferentes procesos, entre ellos la artrosis.

Trabajos como los de Dennis Mc Gonagle (en espondiloartropatías) y de Quiang Liu *et al.* [en osteoartritis (OA)] demostraron el rol de este importante factor mecano-biológico, respectivamente. Por eso es importante comprender desde el comienzo, la progresión del cuadro identificando factores genéticos de riesgo, los nuevos conocimientos en la inmunopatogenia y los datos potenciales de los modelos animales y clínicos sobre biomecánica como una realidad. El objetivo final de todos los trabajos de investigación está orientado, mayormente, a lograr mejores oportunidades de manejo terapéutico de las patologías en cuestión (Figura 1).

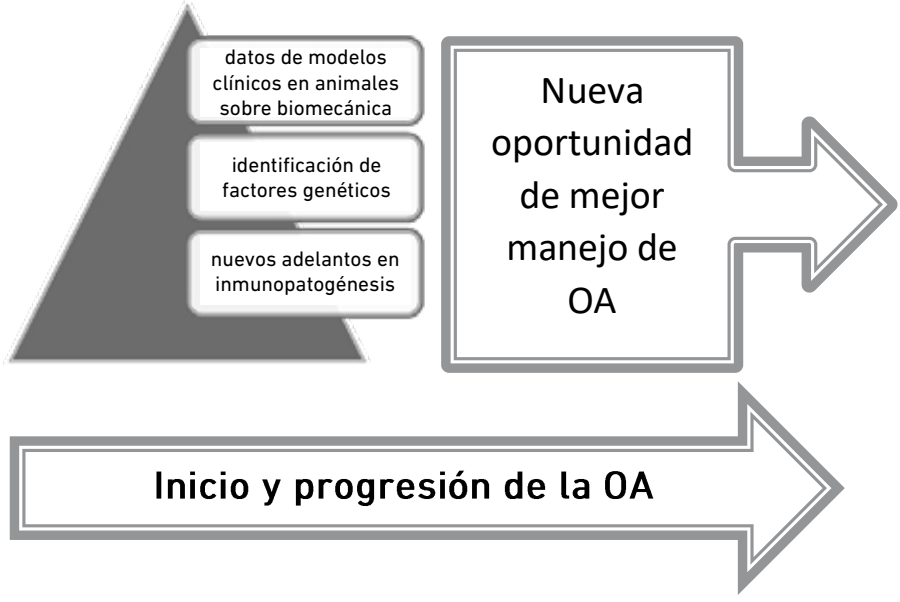


Figura 1. Imagen representando los factores actuantes sobre el organismo que muestran los efectos de diferentes niveles de investigación, genético e inmunopatológicos en la progresión de OA.

La OA es la mas común de las dolencias articulares, con gran impacto en la calidad de vida, con morbilidad anexas y costos económicos importantes en los sistemas de salud. La OA o artrosis es una enfermedad degenerativa articular caracterizada por la degradación del cartílago articular, lo cual conduce a disfunción articular y a incapacidad física importante.

El 80 % de las personas mayores de 55 años ya comienzan a presentar evidencias radiográficas de OA, pero sólo el 10-20 % son sintomáticas. En EE.UU., el 36,4 % de los mayores de 60 años tienen OA de rodilla. Esta tasa de prevalencia va en aumento en las últimas décadas y probablemente, el envejecimiento de la población puede ser uno de los factores que inciden en esta progresión ya que la esperanza de vida en estas poblaciones ha mejorado.

Actualmente se prefiere el término osteoartritis a la denominación acuñada en años anteriores denominada osteoartrosis que implica algo más inflamatorio que degenerativo exclusivamente.

Además, si consideramos a la OA como inflamatoria (osteoartritis), las connotaciones terapéuticas son más excitantes que si pensáramos en tan solo un aspecto degenerativo.

Cuando hablamos de OA estamos enfocando a un grupo de desórdenes heterogéneos, cada uno de los cuales presenta particulares factores patogénicos pero que finalmente terminan en la degeneración del cartílago en un idéntico patrón. Esto es, reducción de la celularidad debido a muerte del condrocito.

Básicamente, la rigidez y la elasticidad del tejido son el resultado de la relativa incompresibilidad de las moléculas de proteoglucanos. Los ejes gruesos de las fibras colágenas subyacentes y paralelas a la superficie articular forman una capa que probablemente sirva no solamente como una capa limitante sino también para la distribución de las fuerzas de compresión.

Valor de la mecanobiología en osteoartritis

El estudio de Liu *et al.*, plantea una serie de procedimientos para explorar la morfología del cartílago condrocitario en distintas zonas bajo la presión mecanostática. A nivel histológico utilizaron microscopía y además técnica de nanoidentación para estudiar su respectiva biomecánica. Así, se ha llegado a demostrar distintas morfologías y diferentes propiedades mecánicas en diversas regiones del cartílago, llegando a la conclusión que el estrés mecánico puede afectar el fenotipo condrocitario y, por ende, alterar la expresión de componentes de la matriz condrocitaria.

Como adelantamos, en esta oportunidad nos ocuparemos de los cambios que se observan en la osteoartritis.

En el metabolismo normal del cartílago, el condrocito dirige el reciclado de los componentes de matriz (probablemente por mediación enzimática) para satisfacer las necesidades internas de remodelación.

En el tejido adulto normal la homeostasis de matriz esta balanceada de forma de no perder ni obtener ganancia de tejido. Estos procesos son controlados por una variedad de proteínas denominadas factores de crecimiento y citoquinas. La importancia del ácido hialurónico (AH) en el cartílago articular está relacionada a la manutención de la

estructura de los proteoglucanos. Las moléculas de proteoglucanos se unen a cadenas de AH formando grandes agregados de peso molecular de hasta 108 Da. Estas macromoléculas están depositadas en la red de colágeno. La integridad de los agregados de proteoglucanos está directamente relacionada a la integridad del AH. En cambio, la concentración de AH en el cartílago cambia con la edad, su peso molecular esta reducido, lo que conduce a agregados de proteoglucanos menores. Como las moléculas recientemente sintetizadas de AH muestran pocas alteraciones con la edad se supone que ocurriría una baja extracelular de la molécula con la progresión de la edad.

En forma similar, en la OA, el AH está despolimerizado con la consiguiente ruptura de los agregados de proteoglucanos y consecuente deterioro de las propiedades mecánicas del tejido Durante la OA, los condrocitos son estimulados por una serie de señales a cargo de citocinas y factores de crecimiento que los conducen a un anormal estado de diferenciación que denominamos catabólico, donde la degradación de la matriz extracelular (ECM) es un hecho. Esta degradación no es simple, todo lo contrario, es complicada, porque involucra a factores genéticos, bioquímicos, biomecánicos y de desarrollo (Figura 2).

Figura 2. La homeostasis del cartílago representa un balance de actividades anabólicas y catabólicas.

Cuando uno repara en estos hechos a nivel de una articulación que soporta el peso corporal, observa que articulaciones que tienen los mismos factores que recién mencionamos exhiben grados de injuria variables a nivel cartilaginoso. Así notamos que lo más susceptible a estos cambios degenerativos es el compartimiento medial en tanto que los compartimientos laterales permanecen relativamente menos afectados. La mayor razón para que esto ocurra es el estrés mecánico, por lo que los condrocitos residentes en esas zonas de mayor daño son susceptibles a mayor estrés mecánico que les hace perderlas propiedades de tensión en el cartílago dañado partiendo de la destrucción de la red de colágeno que mencionábamos más arriba.

Por lo tanto, debemos pensar en los condrocitos como verdaderas "células mecanosensitivas", capaces de percibir y responder al stress mecánico durante toda su vida. Por lo tanto, a estos condrocitos, les cabe la tarea fundamental de cumplir con la función sintetizadora de la matriz extracelular y mantener también su integridad, mientras reciben y dependen de señales intracelulares en respuesta al estrés biomecánico imperante en su microambiente. Estos condrocitos juegan al mantenimiento de un balance entre degradación y reparación del cartílago, donde variadas enzimas, citocinas y proteínas asociadas a la matriz extracelular son producidas en esa respuesta a los cambios del microambiente. Cuando este fino balance funcional se pierde, estos aspectos se asocian con cambios evidentes en las características fenotípicas condrocitarias (hipertrofia) alterando su habilidad para sintetizar una matriz específica consistente en colágeno tipo II y agrecano, con cambios debidos a su entorno ambiental bajo la presión mecánica.

Antes de continuar con la explicación de la mecanobiología condrocitaria, donde utilizaremos los datos del trabajo de Liu *et al.*, es conveniente definir que es estrés y fuerza de torsión.

Estrés se usa para expresar la presión o fuerza aplicada a un área transversal de un objeto. Desde la perspectiva de la presión, el estrés es la fuerza o sistema de fuerzas aplicadas que tiende a deformar un cuerpo. Desde la perspectiva del material, el estrés es la distribución interna de fuerzas a lo largo del cuerpo que balancea y reacciona ante las fuerzas aplicadas sobre él. La distribución puede o no ser uniforme, dependiendo de la naturaleza de la presión o fuerza que actúe. Para simplificarlo, en ingeniería, se representa como un vector, con una magnitud y una dirección, Los diferentes estreses en la mayoría de los sólidos 2-D o 3-D son más complejos y requieren especificaciones metodológicas más complejas. Se ha probado que los estreses en cualquier plano pueden ser computarizados a partir de 3 planos ortogonales que pasan por un punto. De este modo, cada plano tiene 3 estreses. El tensor de estrés tiene 9 componentes que describen el estado de estrés en un punto determinado.

La torsión o deformidad es la respuesta de un sistema a una fuerza de estrés aplicada por ejemplo al hueso, generando deformidad. De este modo la definimos como el monto de deformación en la dirección de una fuerza aplicada, dividida por la longitud inicial del material. Aquí hablaremos de deformación plástica sólo cuando el estrés crítico es menor a la fuerza de campo. Si superamos este límite crítico, la deformidad persiste una vez que retiramos la fuerza aplicada (Figura 3).

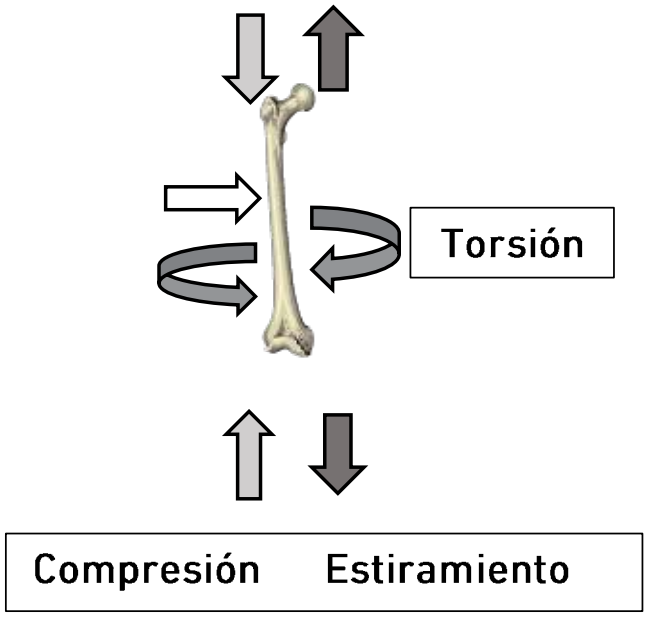


Figura 3. Cargas mecánicas sobre el hueso. Esquema simple de las principales fuerzas biomecánicas actuantes a nivel de la estructura esquelética que generan los cambios óseos y cartilaginosos correspondientes.

Entre los trabajos interesantes que consideramos, el de Liu *et al.*, estudiaron las propiedades morfológicas y mecánicas en las diversas regiones del cartílago articular. Describiremos en este espacio, los hallazgos de su trabajo de investigación fundamentalmente porque consideramos que el mismo es de excelencia.

Han estudiado los condrocitos sometidos al estrés (Flexcell FX-5000) y explorando los efectos de fueza tensil cíclica [Cyclic Tensile strain (CTS)] sobre el fenotipo condrocitario, con la adición del análisis de tiempo real cuantitativo de PCR (qPCR) e inmunofluorescencia para detectar cambios en la expresión de ECM.

Ellos estudiaron a nivel histológico el cartílago, en las múltiples regiones tomadas utilizando safranina-O y hematoxilina/eosina, así como también azul de toluidina.

Definieron como regiones intactas del cartílago con OA, aquéllas con superficie suave lisa, arquitectura del cartílago hialino intacta, y coloración sin demostrar pérdida de proteoglucanos. Por el contrario, las muestras de cartílago con fibrilación, grietas, algunos *clusters* celulares y extensa pérdida de coloración de proteoglucanos se definieron como regiones dañadas del cartílago con OA. Los scores histológicos de las regiones dañadas fueron significativamente más altos que los de las regiones intactas (media ± SD, 8 ± 1 vs. media +SD 3 ± 1) (Figura 4).

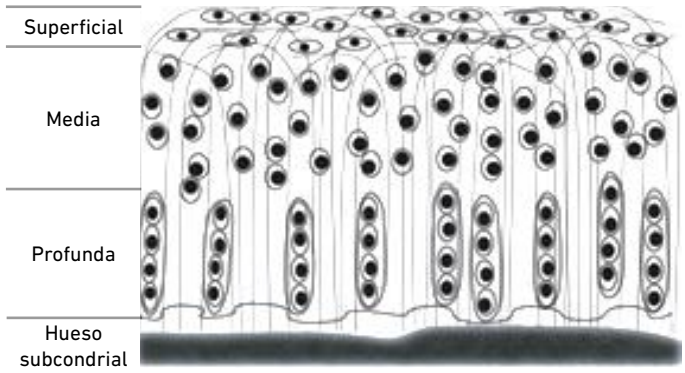


Figura 4. Esquema histológico del cartílago articular. Se muestran las diferentes capas que componen el tejido cartilaginoso.

Resultados

Siguiendo estas premisas, se revelan informes sobre la microestructura cartilaginosa de las zonas intactas y de las regiones dañadas con TEM y SEM. En las zonas intactas, el tamaño condrocitario fue relativamente normal, con células intactas y claramente las proyecciones celulares eran visibles y la textura del colágeno fue levemente distinta.

En las zonas dañadas se notó aumento del material granular fino, y se incrementaron las proyecciones sobre la superficie condrocitaria. Mientras tanto el material nuclear condrocitario estaba deformado con distribución cromatínica irregular y gotas de grasa visible. Las fibras de matriz se transformaron en más desorganizadas y el contorno de la celda celular fue poco claro o aun diríamos inexistente (desaparecido). Las imágenes SEM mostraron el cartílago articular de la región intacta con una organización estructural relativamente normal, con un curso ondulante en la superficie. Este cartílago también presentó un aspecto empedrado (cobblestone like). Las imágenes SEM mostraron cambios en la organización estructural de la región dañada, exhibiendo una superficie rugosa con depresiones irregulares, y las fibras de la matriz se dispusieron más separadas, perdidas y a posteriori las conexiones estaban bloqueadas. La evaluación de la biomecánica del cartílago por nanoidentación en zonas intactas y normales, y también las imágenes por microescaneo demostraron que las superficies articulares en las zonas dañadas fueron más irregulares y rugosas que en las zonas intactas, lo que además concuerda con los análisis realizados con SEM y TEM. El cartílago era más resistente en zonas intactas que en las regiones dañadas, es decir que redujo significativamente el módulo de la curva de desplazamiento por presión, en las zonas dañadas con respecto a las intactas. Los tests por nanoidentación revelaron que las diferentes regiones, exhibieron distintas propiedades biomecánicas. Trataron de crear condiciones similares de estrés in vivo, estableciendo un modelo de condrocitos expuestos a CTS in vitro y observaron los condrocitos con SEM.

Para estudiar la biomecánica condrocitaria expusieron a las células a magnitudes previamente optimizadas de CTS con Flexcell FX-5000 (magnitud del 10 % (0,5Hz) para 24 hs en todo el estudio. Los condrocitos que no fueron estimulados mostraron núcleos eucromáticos, un citoplasma con abundante retículo endoplásmico rugoso y algunos procesos citoplasmáticos. Sin embargo, los condrocitos expuestos a estrés mecánico muestran un núcleo con tamaño y cromatina parcialmente condensada, el citoplasma conteniendo un retículo endoplásmico rugoso edemetizado y numerosas vesículas. Utilizando microscopia de fuerza atómica (AFM) sabemos que el módulo elástico está descendido en los condrocitos estimulados con CTS en comparación con los no estimulados. Tras estos datos se puede concluir que el estrés mecánico podría inducir degradación de matriz y descenso de la síntesis de matriz. La expresión de COL A2A1 y de agrecano estaban significativamente infra-regulados mientras que las expresiones de metaloproteinasa 1 (MMP1) y metaloproteinasa 13 (MMP13) estaban significativamente supra-reguladas.

La expresión de ADAMTS 5 no se vio afectada bajo la acción de CTS. Además, la expresión de colágeno COL II estaba descendida mientras que la expresión de MMP13 se incrementó en condrocitos por igual acción de la CTS.

Discusión

Recordemos que la OA es una enfermedad multifactorial caracterizada en su base fisiopatogénica por un trípode esencial, basado en la inflamación, el dolor, y la progresiva destrucción del cartílago en las superficies que soportan carga o peso. Entre los múltiples factores involucrados, el factor biomecánico tiene un rol crítico en el desarrollo del cartílago, en la homeostasis y en la función de éste. (Figuras 5, 6,7,8). Comprendemos ahora, que cuando acaece una estimulación mecánica aberrante, la misma provoca una alteración del balance entre el estrés mecánico de la articulación y la habilidad articular para soportar tal estrés. No queda claro con esto, si los condrocitos se ven expuestos en forma directa a las fuerzas de compresión durante la acción de la carga sobre el cartílago. En tal situación, el colágeno y los otros componentes de la interacción de la ECM se relacionan con los condrocitos al estirar las células durante la compresión del cartílago in vivo, y en los movimientos normales los condrocitos articulares se ven expuestos a fuerzas de compresión de 15 %, llevando a 5 % las fuerzas de tensión sobre los condrocitos. Estudios previos han confirmado que los condrocitos perciben el stress mecánico y responden a ello en forma dependiente a la magnitud de la fuerza que los estimulan. Los estresores mecánicos de baja magnitud (2 a 8 % CTS) no son percibidos como señales inflamatorias, mientras que las CTS de alta magnitud se asocian a expresión genética proinflamatoria, lo que suprarregula la degradación de la matriz y disminuye la síntesis de matriz. En el estudio de Liu *et al.*, la CTS aplicada con 10 % de elongación fue durante 24 hs de estrés mecánico. Otro estudio previo encontró que el módulo elástico de los condrocitos en todos los grupos etarios descendió con el aumento de la identación (15 nm a 2.000 nm). El módulo elástico del condrocito adulto fue significativamente mayor que en las células neonatales con identaciones mayores a 500nm. Por otra parte, cabe destacar que la viscosidad intrínseca fue menor en condrocitos envejecidos que en los neonatales.

Además, la rigidez de condrocitos obtenida de los individuos adultos mayores (más de 55años de edad) fue mayor que en los condrocitos obtenidos de humanos jóvenes (entre 18 a 35 años). Los cambios en las propiedades mecánicas elásticas y viscoelásticas de las células podrían influir en la actividad de síntesis de los condrocitos de los que sabemos, responden a su ambiente mecánico. El módulo elástico descendió en los condrocitos estimulados con CTS en comparación con los condrocitos que no fueron estimulados (Liu *et al.*).

Comprendemos ahora que en muchos de los procesos biológicos está involucrado el estrés mecánico. Estos incluyen, pero se limitan al reclutamiento de proteínas adaptadoras y a la activación de cinasas de proteínas, tales como Extracelular-signal-related kinases (ERK), c-Jun N-terminal Kinase, (JNK) y p38. Estas cinasas son capaces de activar, a posteriori, ciertos factores de transcripción, resultando a través de ellos, claros cambios en la expresión genética y metabólica. El estrés mecánico reportado por Liu *et al.* en condrocitos, tan sólo estudia los efectos enfocados al estrés biomecánico sobre el fenotipo celular y expresión de la ECM en los condrocitos humanos. Aún no se comprenden en su totalidad los cambios regulados por el estrés mecánico, pero realmente están interconectados debido a que las propiedades mecánicas condrocitarias, el fenotipo y la ECM, han sido relacionados a la estructura del citoesqueleto. Muchos estudios y autores han propuesto una relación entre citoesqueleto y fenotipo biológico desde células sanas diferenciadas hacia células cancerosas. Estos hallazgos demostraron que ambas propiedades elásticas y viscoelásticas de los condrocitos, pueden ser significativamente también alteradas por tratamiento con agentes que interrumpen o aumenten la estructura microfilamentosa de F-actina. Entonces se presume que el estrés mecánico puede inducir expresión ECM regulando la estructura y expresión del citoesqueleto. En forma general, esos resultados demostraron que diferentes regiones del cartílago mostraron diferentes propiedades morfológicas y mecánicas. Por ello, el estrés mecánico puede afectar el fenotipo condrocitario y alterar la expresión de ECM condrocitaria. La degradación de ECM es complicada porque involucra factores genéticos, del desarrollo, bioquímicos y biomecánicos. Una misma articulación, en rodilla generalmente, con iguales factores genéticos, de desarrollo, bioquímicos y biomecánicos exhibe grados variables de injuria, el compartimiento medial es más susceptible a la degeneración que el lateral que permanece inafectado relativamente. La razón mayor es el stress mecánico y las propiedades ten-

siles del cartílago dañado se pierden por la destrucción de la red de colágeno.

A nivel óseo, cuando los huesos son expuestos a estrés, existen unas cuantas razones por las que esta situación puede suceder. Se puede ver injuria del hueso frecuentemente antes que alcancen el nivel de trauma. El hueso también posee una increíble habilidad para adaptarse a las fuerzas mecánicas o de presión que se apliquen sobre el mismo. De acuerdo con la ley de Wolf, el tejido interno óseo, denominado trabecular, es inicialmente debilitado cuando las fuerzas de estrés mecánico gatillan un proceso de reconstrucción que eventualmente hace más denso al hueso.

La porción externa dura del hueso llega a ponerse más fina con el tiempo. Este nuevo hueso llega a estar más fuerte.

El proceso comienza cuando una fuerza se desplaza sobre un hueso o cambia la dirección de esa fuerza. Si la fuerza aparece nuevamente, rápidamente antes que el hueso se haya reconstruido, comienza a cambiar de una manera diferente. Esto ocurre en atletas cuando se auto exigen o son auto exigidos para mantener el entrenamiento deportivo. Las células que deshacen la trabécula ósea empiezan su trabajo mientras que las células que reconstruyen el hueso permanecen más atrasadas. La continuación de la fuerza causa una respuesta de estrés óseo o debilita el hueso.

Este cambio, que puede ser observado por el *scan* d RNM como acumulación de fluido en el área estresada, puede ser sutil, moderado o verdaderamente significativo. La respuesta ósea al estrés precede a lo que normalmente es conocido como fractura por stress. Esta no ocurre por un evento traumático singular, sino por la continua fuerza sobre hueso al que no se le dio la oportunidad y el tiempo para recuperarse o reconstruirse.

Hay muchas patologías especialmente en el área deportiva, donde podemos observar los primeros estadios de la respuesta al estrés óseo, incluso donde puede no haber dolor y son injurias que no progresan más allá de este punto. También los regímenes de entrenamiento normalmente varían según la especialidad deportiva que consideremos y en lo personal, llevando un tiempo particular de recuperación del cuadro.

Cuando el entrenamiento continúa sin dar un tiempo de recuperación, el hueso se debilita. En general hay dolor mínimo en estadios tempranos o medianos y a veces es el elemento que conduce a los atletas a parar de competir o de entrenarse.

La resonancia nuclear magnética (RNM) muestra cambios más significativos a punto que el hueso puede fracturarse en cualquier momento y con suerte se puede frenar esa respuesta al estrés óseo antes que se fracturen. La respuesta al estrés o fracturas por estrés suelen verse en tobillos, tibia (más distal), fémur, pelvis y en columna vertebral.

En estos casos hay un solo tratamiento, esto es, parar de presionar al hueso y permitir su reconstrucción por las células óseas actuantes. En la RNM podemos ver la resolución completa de la respuesta al estrés óseo antes que el deportista inicie nuevamente su entrenamiento. Si el entrenamiento continuara sin un periodo de recuperación, el hueso mostraría una fractura por estrés. A estas alturas la radiografía simple es útil para ver el callo óseo formado (hueso extra) alrededor del área afectada. Lamentablemente esta situación es tardía y no se puede ver o comprobar que el deportista tendría previamente a los RX una fractura por estrés.

También recordemos que estas fracturas por stress no son benignas y nadie las toma con la seriedad para la salud deportiva (atleta, familiares, entrenadores, y las empresas de cuidados de salud) o quizás creen que son insignificantes. Si esto ocurre, muchas veces es necesario llegar a la reparación quirúrgica.

También aclaremos que una muy pequeña cantidad de casos requieren debridamiento quirúrgico del hueso afectado en la zona estresada con aplicación de injertos óseos y el uso de estimuladores óseos para ayudar a la cura del proceso.

Otras patologías que también pueden debilitar el hueso comprenden a los tumores y a la osteoporosis, que pueden suprimir el sistema hormonal neuroendócrino o generar una eventual fractura. Los cambios violentos o rápidos en entrenamiento también pueden generar una respuesta de estrés óseo. Se debe considerar al dolor óseo de una manera seria sin descartar fracturas potenciales por stress, como una simple fisura, que requiere medidas mas simples. Los músculos comienzan a sentirse poco confortables durante el entrenamiento, pero usualmente, se recuperan rápidamente. Un dolor óseo que continúa o se agrava por actividad mínima debería ser investigado por el médico, especialmente por alguno entrenado en medicina deportiva.

Los trabajos de Beier y Loeser 2010, de Currey 2010 y Temiyasahit y Jacobs 2010, demuestran claramente que el hueso se adapta al estrés mecánico. Ante la presencia de estrés, el hueso incrementa su masa ósea y en su ausencia, reduce su masa ósea (sedentarismo extremo). Doblando los huesos largos que soportan la presión del peso corporal, incrementan la presión sobre el lado cóncavo y disminuye en el convexo. Bajo ciertas circunstancias, el hueso se acumula sobre el lado cóncavo y se reduce en el convexo. Esto puede verse luego de deformidad angular provocada por una mala unión de fracturas en niños donde una deformidad angular menor puede ser corregida durante la etapa del crecimiento infantil (http://link.springer.com/article/10.1007 %2F978-4-431-89757-6/lookinside/000.pnghttp://link.springer.com/article/10.1007 %2F978-4-431-89757-6_6/lookinside/000.pn).

Otros autores (Asahima, Nakashima Ito, Michiue y Ohnuma) fueron aún más lejos y estudiaron la mecanobiología durante el desarrollo orgánico de los seres vertebrados. Las

células de la cresta neural son uno de los muchos tipos de células migratorias que se encuentran en los tejidos de las especies de los vertebrados. La aparición de la cresta neural ocurre entre la placa neural y la región epidérmica durante la embriogénesis y está regulada a nivel de los genes, por concentraciones apropiadas de proteínas de señalización como la proteína morfogenética ósea (BMP), factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y Wnt (sistema de señalización canónico Wnt) también revisado por Meulemans y Bronner-Fraser 2004). Así se supo que muchos genes participan en esta red regional para desarrollar la cresta neural. Luego del cierre del tubo neural, las células de la cresta neural comienzan a migrar hacia la mitad de la parte ventral del embrión. La transformación resultante desde lo epitelial a mesenquimal disocia las células neurales desde la epidermis. Las células de la cresta neural comienzan a mudarse ventralmente.

Recientemente se ha mostrado en las sesiones del Congreso de OARSI (Liverpool 2018), el modo de acción de las fuerzas actuantes durante la marcha, el componente muscular y la propiocepción alterada en la progresión de la OA (Figuras 5, 6, 7, 8). Como se comprenderá estos elementos se agravan a medida que el individuo envejece y se producen cambios como sarcopenia, osteoporosis, debilidad muscular, obesidad, síndrome metabólico y cambios a nivel neurológico como la alteración de la propiocepción especialmente en individuos añosos (Figuras 5, 6, 7 y 8).

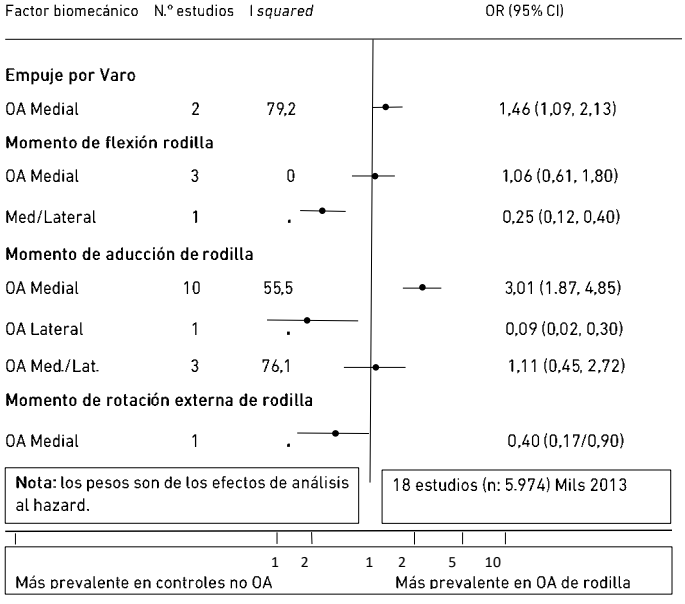


Figura 5. Se observa en este análisis de Mils, sobre 18 estudios, los resultados ejemplificando el valor mecanobiológico de las fuerzas actuantes favoreciendo a la OA según sitio afectado en relación con el movimiento, remarcando que la presión medial es la más importante (OARSI 2018).

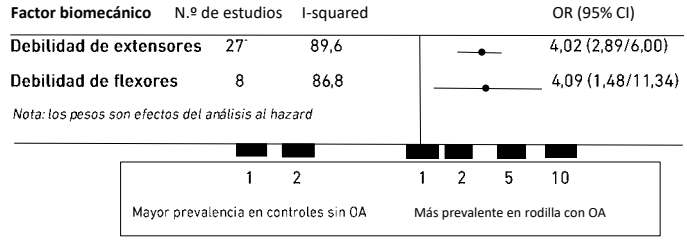


Figura 6. Disfunción muscular. A nivel muscular se demuestra que la debilidad de la musculatura implicada en la articulación, en este caso rodilla, tiene una preponderancia en la generación de OA (OARSI 2018). *n: 6.006.

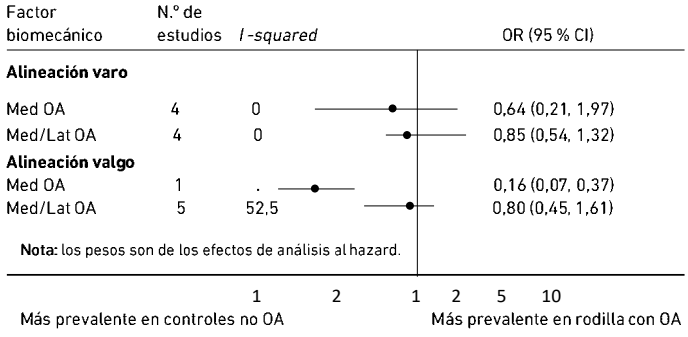


Figura 7. Mal alineamiento. En este esquema, resultado de un análisis de varios estudios, quedaría aclarado que la mala alineación de los miembros inferiores no jugarían un rol central en la generación de OA (OARSI 2018).

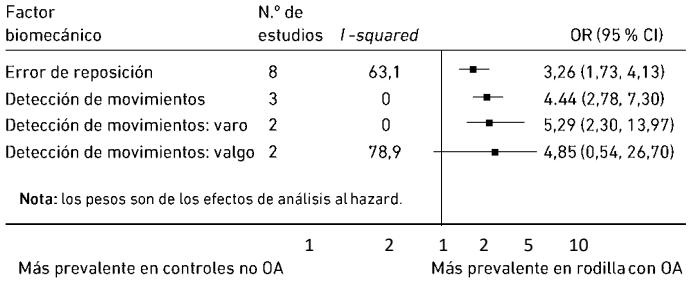


Figura 8. Propiocepción alterada. Este ítem que involucra al sistema nervioso central parece jugar un rol muy importante en favorecer la posible generación de OA. Evidentemente sería un factor importante en los pacientes adultos gerontes en quienes este elemento se ve habitualmente más afectado.

Amplificando el panorama de la mecanobiología, excediendo aun nuestro tema sobre OA, e incursionando en forma fugaz ahora en el campo de espondiloartropatías y las artritis, la torsión biomecánica y el daño pueden gatillar una artritis con sólidas bases que parten de pruebas de los principios de acercamiento de los modelos animales de la enfermedad.

La inestabilidad es propuesta como un conductor clave para el remodelamiento y la anquilosis en las espondiloartropatías. Esta inestabilidad parece relacionarse en estos casos, a la pérdida ósea inducida por inflamación.

Las interacciones entre el daño tisular y las poblaciones inmunes en las entesis ocupan mucho espacio en la investigación actual, pero a su vez representan un importante desafío, especialmente cuando se trata de trasladar los

conceptos desde modelos de ratón a los pacientes en la práctica clínica habitual. Nuevos reguladores de la homeostasis articular ya se han identificado, entre ellos los microRNAs. Las citocinas son fuertemente reguladas a nivel postranscripcional por miRNA que controla la expresión genética por supresión translacional y desestabilización del blanco mRNAs. La red de miRNA emerge como llave regulatoria homeostática de la reparación tisular, teniendo un rol fundamental en la biología de células madres, en la inflamación, en la respuesta a la hipoxia y en la angiogénesis. Tales mecanismos epigenéticos adicionan un nuevo nivel de complejidad que se une a un campo muy excitante de investigación futura en esta área particular.

Conclusiones

Luego de la valoración de los datos expuestos y los resultados recopilados que se manifiestan con estas investigaciones, el estrés mecánico en su accionar sobre las células del cartílago articular puede definitivamente afectar a los condrocitos (como también al hueso). Fundamentalmente lo hace a un nivel celular, afectando el fenotipo del condrocito y por ende alterando asimismo el nivel de la expresión de la ECM condrocitaria en el tejido cartilaginoso que rodea a los condrocitos.

Todo esto, en conjunto, generará opciones terapéuticas más especializadas y dirigidas contra moléculas involucradas en estos procesos tan característicos.

Han dado la oportunidad de aparición de inhibidores de la IL-17 (útiles a nivel de las entesis y otros sitios específicos de afectación, Il-22, Il-23 y aun posiblemente otorgando un lugar en el futuro para las pequeñas moléculas (especialmente los inhibidores de los diferentes Jaks, entre otras), que se han reconocido efectivas como los agentes biológicos anti TNF en las patologías inflamatorias. Esto se determinará en un futuro cercano, cuando el tiempo pueda dar las respuestas que necesitamos para implementar las nuevas indicaciones.

Bibliografía de referencia

1. Quiang Liu, Xiaoqing Hu, Xin Zhang, Xiaoning Duan, Pen Yang, Fngyuan Zhao et al. Effect of mechanical stress on chondrocyte phenotype and chondrocyte extracellular matrix expression.
2. Mc Gonagle et al. Synovitis enthesial Complex. Arthritis & Rheum 2007.
3. Attur MG e t al. Osteoarthritis Cartilage 2002.
4. www.theumtext.com. Hochberg et al. (eds.).
5. Adouni M, Shirazi-AdL A;Knee Joint Muscle forces & tissue Stresses-Strains during severe OA vs Normal. JOR 2014.
6. Henak CR, Abraham CL, Andersen AE, Maas SAA, Ellis BJ, Peters CL, JA Weiss. Patient-specific analysis of cartilage and labrum mechanics in hips with acetabular dysplasia. OAC 2014.
7. Ateshian GA, Henak C R, Weiss J A - Toward patient-specific articular contact mechanics (hip). J Biomech 2015.
8. Hongshen Wang, Chen T, Torzilli P, Watrren R, Maher Maher. Dynamic contact stress patterns on the tibial plateau during stimulated gait: a novel application of normalized cross correlation. J Biomech 2014.
9. Carter T, Taylor K, Spritzer C, Utturkar G, Taylor D, Moorman III C, Garrett W, Guiilak F, Mc Nulty A, DeFrate L. In vivo cartilage strain increases following medial meniscus tear and correlates with synovial fluid matrix metalloproteinase activity. J Biomech 2015.
10. Lee W, Leddy H, Chen Y, Lee SH, Zelenski NA, McNulty AL, Beicker KH, Coles J, Zauscher S, Grandi S, Sachs F, Guilak F, Liedtkke W. Synergy between Piezo1 and Piezo 2 channels confers high-strain mechanose sitivity to articualar cartilage. Mechanobiology PNAS 2014.
11. Madden, SK Han, W Herzog. The effect of compressive loading magnitude on in situ chondrocyte calcium signaling. R MJ. Biomech Model Mechanobiol 2014.
12. Nia HT, Gauci SJ, Azadi M, Hung HH, Frank E, Fosang AJ, Ortiz C, Grozinski A. High-bandwidth AFM-based rheology is a sensitive indicator of early cartilage aggrecan degradation relevant to mouse models of osteoarthtritis. J Biomechanics 2015.
13. Oliveria et al. Incidencia de los tipos más comunes de OA. Arthritis & Rheum 2005.
14. Baliunas et al, Osteoarthritis Cartilage 2002.
15. Sharma,et al. Arthritis & Rheumatism 1998.
16. También pueden solicitarse datos a la siguiente dirección WEB: http://link.springer.com/article/10.1007 %2F978-4-431-897576_6/lookinside/000.pnghttp://link.springer.com/article/10.1007 %2F978-4-431-89757-6_6/lookinside/000.pn).
17. Munderman et al. Arthritis & Rheumatism 2005.

Naturaleza: Informe de caso. **Área:** Inmunooftalmología

Enfermedad autoinmune: Escleritis necrotizante idiopática. **Recibido** 16/05/2018 **Aceptado** 02/07/2018

Rituximab en el tratamiento de la escleritis necrotizante idiopática: reporte de un caso

Idiophathic Necrotizing Scleritis Treated with Rituximab: Case Report

Gustavo Budmann[1], Alberto Allievi[2].

[1]**Gustavo Budmann**
Jefe sección Uveitis. Instituto Oftalmológico Doctor Pedro Lagleyze.

[2]**Alberto Allievi**
Ex jefe Clinica Médica H.G.A. J. A. Fernández. Director del Curso de Enfermedades Autoinmunes. Profesor Emérito de Medicina USAL

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen
La escleritis es una afección ocular poco frecuente, generalmente aparece en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas, trauma quirúrgico, enfermedades infecciosas o tumorales. La escleritis puede ser localizada o difusa, nodular o necrotizante. Esta última es particularmente grave y la escleromalacia es su complicación con pérdida de la visión. La patogenia inmune está demostrada. El tratamiento de las formas necrotizantes consiste en corticoterapia a dosis inmunosupresoras, (prednisona oral 1 mgr/kg/día), ciclofosfamida, metotrexato y últimamente bloqueantes de TNF alfa, (infliximab y adalimumab) y anticuerpo anti CD20 (rituximab). Se presenta un caso de una paciente diabética, insulinodependiente sin enfermedad autoinmune, infecciosa o tumoral refractaria al tratamiento con ciclofosfamida, con excelente respuesta al rituximab.
Palabras claves: escleritis necrotizante, ciclofosfamida rituximab.

Abstract
Ocular scleritis is an infrequent ocular disease, usually concomitant with systemic autoimmune or infectious diseases, oncological diseases or ocular surgery. Idiopathic forms are exceptional. The necrotizing pattern is a serious complication and vision is threated, Immune pathogenia is widely demonstrated. Corticosteroid and immunosupresors mainly ciclophosphamide and recently TNF blockers and rituximab are used. We communicate a patient without autoimmune or infectious disease refractory to ciclophosphamide treatment responding to rituximab with excellent evolution and long time of follow up.
Keywords: *Necrotizing Scleritis, Cyclophosphamide, Rituximab.*

Correspondencia:
Dr. Gustavo Budmann
Zabala 2463 - PB "A".
1426 CABA. Argentina.
info@uveitis.com.ar

Introducción

✍ La escleritis es una patología inflamatoria de la esclera, cuya forma necrotizante constituye una amenaza para la visión e implica en la mayoría de los pacientes un compromiso sistémico. Es una alteración ocular poco frecuente. Un estudio epidemiológico en el norte de California efectuado por Honik (1) habla de una incidencia de 3,4 por 100.000 personas/año con una prevalencia de 5,2 personas/año. Extrapolando a 45 millones de habitantes en Argentina habla de 1.530 nuevos casos por año.

✍ Las escleritis, según la clasificación de Watson y Hayreh puede ser anterior (difusa, sectorial, nodular o necrotizante) o posterior (2). Las formas necrotizantes son menos frecuentes pudiendo generar la perforación del globo ocular o dejar como secuela

una escleromalacia con amenaza del mismo y la eventual pérdida de la visión.

- ✍ Más del 50 % de los pacientes que padecen escleritis lo hacen en el contexto de una enfermedad autoinmune (3,4), siendo las más frecuentes la artritis reumatoidea (AR) y la granulomatosis con poliangitis (GPA); también hay casos reportados como parte del cuadro clínico del lupus eritematoso sistémico (LES) (5). La policondritis recidivante (PR) y la sarcoidosis, también pueden presentarse en el contexto del traumatismo quirúrgico, (cirugía ocular), enfermedades infecciosas o tumorales (6).
- ✍ La esclera es un territorio no vascularizado que hace que el tráfico de células y mediadores inflamatorios sean lentos como en todo tejido mesenquimático que no tiene lechos capilares. La nutrición depende de los vasos de la epiesclera y las coroides desde donde se extravasan células y fluidos al espacio extravascular
- ✍ Las características del cuadro clínico y sus principales motivos de consulta son el ojo rojo y el dolor, este último con frecuencia muy intenso. Si bien la escleritis puede convivir con una inflamación intraocular, generalmente la alteración visual no es un motivo frecuente de consulta en estos pacientes, excepto en los cuadros de escleritis posteriores, los cuales suelen asociarse a un desprendimiento seroso de la retina.
- ✍ Los cuadros de escleritis pueden ser desde benignos y autolimitados hasta ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica subyacente que amenace la vida del paciente (7). El tratamiento de las formas severas de escleritis, que además pueden estar vinculadas a la artritis reumatoidea o algún tipo de vasculitis sistémica, deben ser tratadas con prednisona 1mg/kg/día vía oral o su equivalente, metotrexato (MTX), micofenolato mofetil y/o ciclofosfamida (CFM) (8). Más recientemente se han utilizado agentes biológicos bloqueantes del TNF alpha, (adalimumab, infliximab) (9,10) y un anticuerpo anti linfocitos CD20+, el rituximab ampliamente utilizado, en oncohematologia y en el tratamiento de vasculitis sistémicas ANCA asociadas (11,12). En los cuadros de escleritis difusa la primera línea de tratamiento puede ser el ibuprofeno o algún otro antiinflamatorio no esteroide (AINES).
- ✍ La utilización de biológicos no tiene ensayos controlados que la avalen.
- ✍ El FDA tiene aprobado el uso del rituximab para los casos de escleritis asociado al ANCA, en todas las demás formas clínicas de escleritis su uso es *off label* luego de haber fallado otros esquemas inmunomoduladores (13). En el caso de enfermedades autoinmunes sistémicas AR, GPA, LES existen ensayos controlados que avalan el uso de estos medicamentos en otras manifestaciones clínicas de la enfermedad y se han utilizado luego del fracaso de los tratamientos convencionales (14,15).
- ✍ El rituximab ha sido probado como una droga segura en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes fundamentalmente en la artritis reumatoidea y en las vasculitis de pequeños vasos (1). Escasos son los reportes publicados de escleritis tratados con rituximab. Cao y col. presentan una serie de 15 casos, de los cuales 4 son necrotizantes. En esta serie no se determina si estos casos de escleritis necrotizante están o no asociados a patología sistémica (17). Presentamos una paciente con diabetes inestable tratada con insulinoterapia sin evidencia de enfermedad autoinmune sistémica que padeció una escleritis necrotizante bilateral con amenaza de perforación del globo ocular.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 70 años, diabética insulinodependiente, tratada por dolor ocular y ojo rojo en su ojo izquierdo de cinco meses de evolución sin mejoría bajo tratamiento con DAINES tópicos y sistémicos. La paciente padece una diabetes de difícil control e hipertensión arterial severa por lo cual no se indican los corticoides a altas dosis como primera línea de tratamiento. Al examen se hizo diagnóstico de escleritis necrotizante del cuadrante temporal de su ojo izquierdo (Figura 1A).

Presenta además una retinopatía diabética no proliferativa tratada con panfotocoagulación con láser de argón Los estudios serológicos para lues, tuberculosis, HIV, CCP, látex para AR, ANCA por IFI, enzima convertidora de angiotensina (ECA), factores antinucleares (FAN), fueron negativos. La eritrosedimentación y PCR estaban dentro de valores normales, TAC de tórax sin alteraciones, glucemia 2,68 g/l, hemoglobina glicosilada 10,7 %. Vía aérea superior y senos paranasales sin alteraciones. Hipertensión arterial tratada con enalapril 20 mg diarios, creatinina 0,9 mg %, clearance de creatinina 91,76 ml/hora, sedimento urinario normal, microalbuminuria negativa TSH 0,36 mUI/l. Inicia tratamiento con CFM 500 mg EV 2 pulsos 1 c/30.

Estando en tratamiento con CFM EV la paciente comienza su afección ocular contralateral (figura 1B) por lo que se decide pasar a CFM oral 100 mg/día.

Se observa una leve disminución transitoria del dolor con posterior reagravamiento del cuadro, ante lo cual se inicia tratamiento con rituximab 1 gramo EV cada 15 días y se desciende la dosis de CFM a 50 mg/día. Treinta días después se constata franca disminución del dolor y del uso de analgésicos observándose signos de mejoría de la lesión escleral. A los de 90 días de tratamiento se suspende la CFM oral.

Los linfocitos CD20+ estaban en valores normales. La paciente fue sometida a cirugía de cataratas con facoemulsificación e implante de lente intraocular de acrílico plegable y sin complicaciones. El cuadro remitió por completo (figuras 1B y 2B), continúa en seguimiento sin recaídas y asintomática. Nunca tuvo manifestaciones de enfermedad sistémica extraocular en siete años de seguimiento.

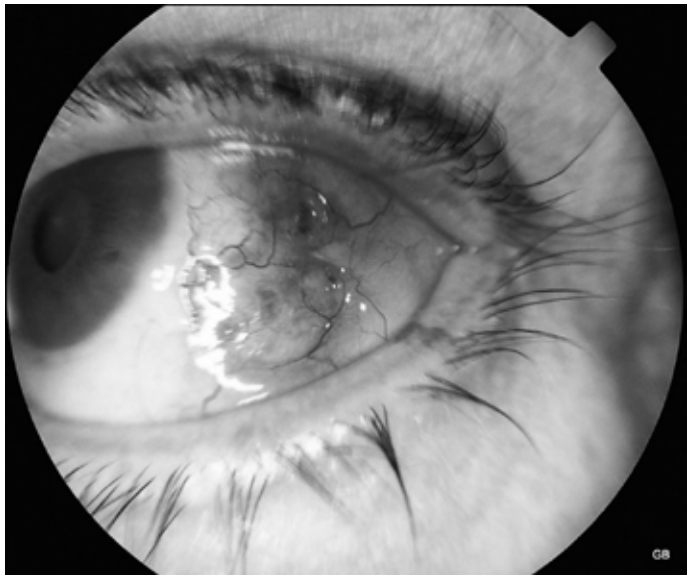


Figura 1A. OI. Pretratamiento.

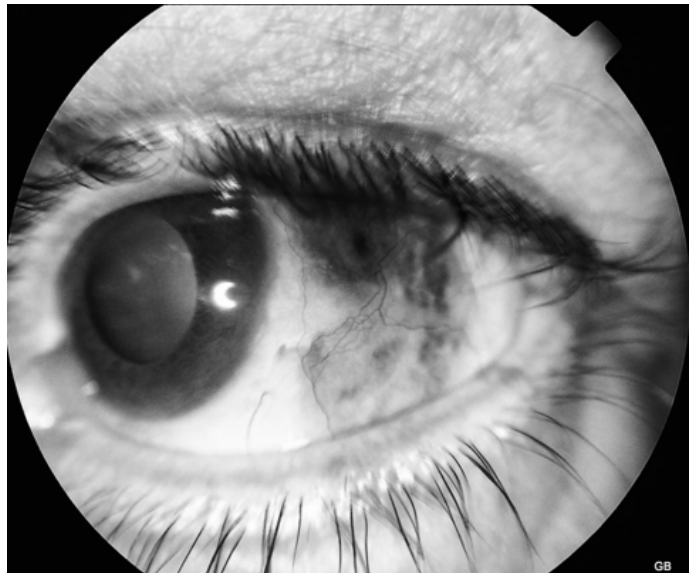


Figura 1B. OI. Postratamiento con rituximab.

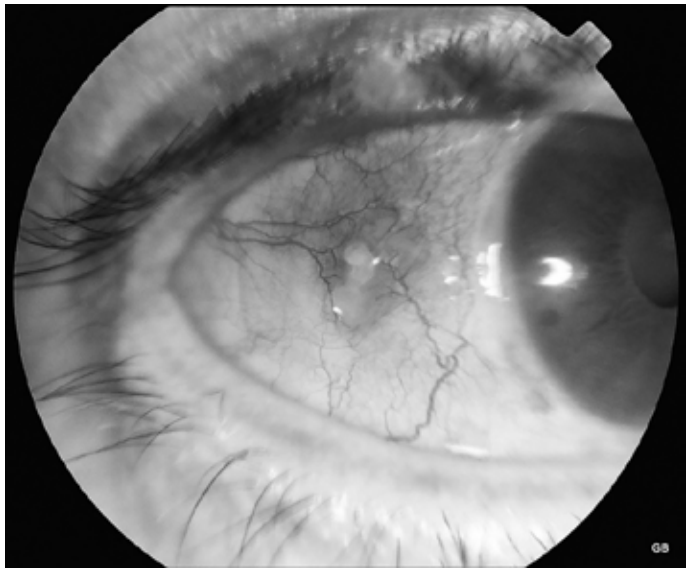


Figura 2A. OD. Durante el tratamiento con CFM.

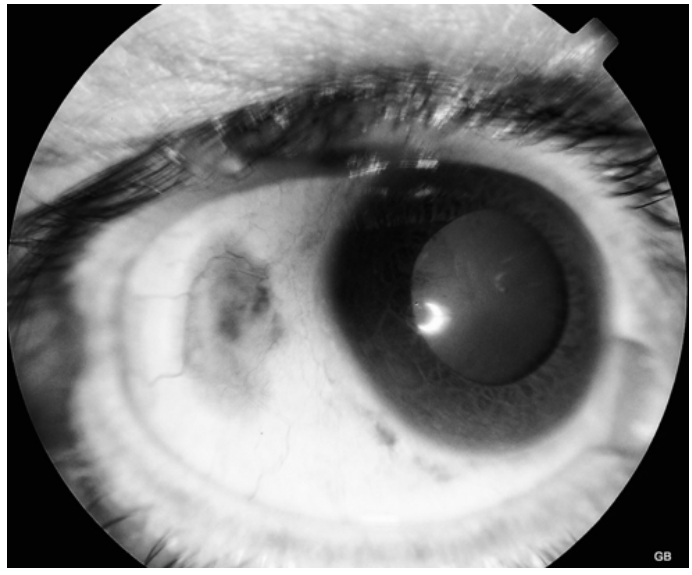


Figura 2B. OD. Postratamiento con rituximab.

Discusión

Los corticoides constituyen una herramienta terapéutica fundamental durante la etapa aguda del curso de esta patología de la cual nos vimos privados por la severa inestabilidad de su diabetes e hipertensión arterial.

La escleritis necrotizante puede ser la primera manifestación de una enfermedad subyacente en hasta un 70 % de los casos (3,4). Nuestra paciente no tuvo evidencia clínica ni de laboratorio de enfermedad sistémica en 7 años de seguimiento. Se eligió la CFM endovenosa privilegiando su menor toxicidad dadas las características clínicas de la paciente (edad, diabetes, HTA) ante la falta de respuesta se pasó a la administración oral buscando mejorar la respuesta de acuerdo a lo conocido: mayor efectividad y mayor toxicidad de la administración oral *vs.* la administración endovenosa (18,19).

Debido al reagravamiento de la sintomatología bajo tratamiento citotóxico se decide adicionar rituximab administrando 2 pulsos EV de 1 gramo separados por 15 días con excelente y rápida respuesta.

Dos casos de escleritis necrotizante idiopática han sido previamente publicados tratados con rituximab.

Caso 1. Paciente mujer de 54 años con escleritis anterior que recibió inicialmente 3 pulsos de metil prednisolona (MP) con buena respuesta inicial luego resistente a altas dosis de corticoesteroides orales, recibió 2 pulsos de CFM con 14 días de intervalo, tuvo como intercurrencia un herpes zoster recibiendo posteriormente un esquema de rituximab 375 mgr/m2 por 4 días consecutivos con rápida respuesta y tappering de la corticoterapia sin datos de evolución alejada.

Caso 2. Paciente mujer de 43 años con escleritis necrotizante posterior refractaria a pulsos de MP que remitió rápidamente con Rx 375 mgr/m2 cuatro días consecutivos y con un seguimiento de 20 meses sin recaídas ni utilización de corticoides u otra medicación inmunomoduladora (20). Es para destacar la rápida respuesta en los tres casos al rituximab existiendo en todos refractariedad a tratamientos previos que incluyen pulsos de MP y CFM. Las diferencias que presenta el nuestro con los otros 2 publicados son la edad (70 años), diabetes inestable que contraindicó el tratamiento con corticoides y, además, haber recibido rituximab asociado con CFM vía oral experimentando una remisión completa y sostenida durante los 7 años de seguimiento.

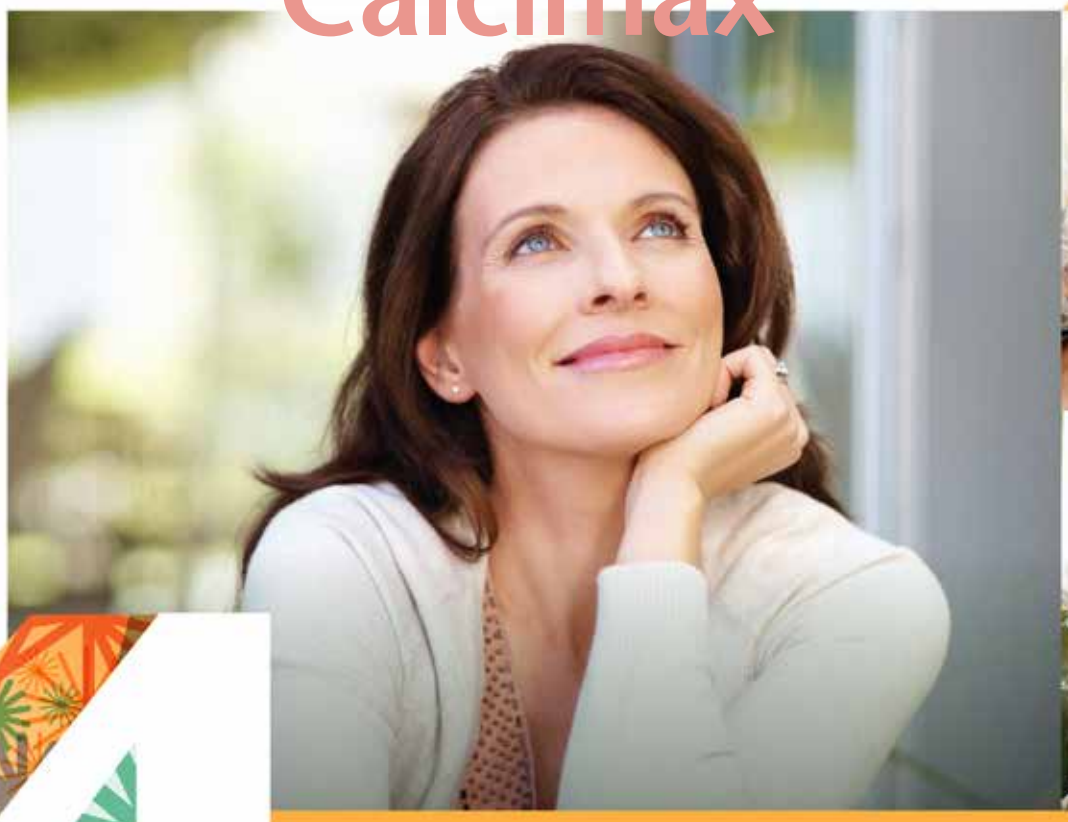
Conclusión

El rituximab asociado a la CF ha mostrado una respuesta altamente satisfactoria y prolongada en este caso de escleritis necrotizante bilateral idiopática. Pocos sucesos han sido reportados con características similares.

Bibliografía

1. Honik G, Wong IG, Gritz DC. Incidence and prevalence of episcleritis and scleritis in northern Californea. Cornea 2013; 32:1562-1566.
2. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. Br J Ophthalmol 1976;60(3):163-91.
3. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis clinical features and treatment results. Am J Ophthalmol 2000;130(4):469-476.
4. McCluskey PJ, Watson PG, Lightman S, Haybittle J, Restori M, Branley M. Posterior Scleritis clinical features, systemic associationsand outcome in a large series of patients. Ophthalmology 1999;106(12):2380-2386.
5. Stavrou P, Murray PI, Batta K and Gordon C. Acute ocular ischaemia and orbital inflammation associated with systemic lupus erythematosus. Br J Ophthalmol 2002 Apr; 86(4):474-475.
6. Gupta A, Gupta V, Herbort CP & Khairallah M (eds). Scleritis. Uveitis. Text and Imaging. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P), Chap 35:732–745.
7. Levitt AE1, McManus KT, McClellan AL, Davis JL, Goldhardt R, Galor A. Ocular Inflammation in the Setting of Concomitant Systemic Autoimmune Conditions in an Older Male Population. Cornea 2015;34(7):762-7.
8. Diaz JD, Sobol EK, Gritz DC. Treatment and managing of scleral disorders. Survey of ophthalmology 2016;61:702-717.
9. Kontkanen M, Paimela L and Kaarniranta K. Regression of necrotizing scleritis in Wegener's granulomatosis after infliximab treatment. Acta Ophthalmol 2010;96-97.
10. Doctor P, Sultan A, Syed S, Christen W, Bhat P, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory scleritis. Br J Ophthalmol 2010;94:579-583.
11. Chauhan S, Kamal A, Thompson RN, Estrach C, Moots RJ. Rituximab for treatment of scleritis associated with rheumatoid arthritis. Br J Ophthalmol 2009;93:984–985.
12. Cheung CMG, Murray PI, Savage CO. Successful treatment of Wegener's granulomatosis associated scleritis with rituximab. Br J Ophthalmol 2005; 89(11):1542.
13. Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, and Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 2009; 60/5:1540–1547.
14. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR, Fervenza FC, Specks U. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. Arthritis Rheum 2012, 64(11):3770-8.
15. Charles P1, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, Marie I, Khellaf M, Kahn JE, Karras A, Ziza JM, Deligny C, Tchérakian C, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. Rheumatology 2014 Mar;53(3):532-9.
16. Gurcan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. Int Immunopharmacol 2009;9(1):10–25.
17. Cao JH, Oray M, Cocho L, Stephen Foster C, Rituximab in the Treatment of Refractory Non-Infectious Scleritis, American Journal of Ophthalmology (2016), doi: 10.1016/ j.ajo.2015.12.032.
18. Stems MS,Todorich B Faia LJ. Ocular Pharmacology for Scleritis. Review of treatment and Practical perspective. J.Ocul Pharmaco. Therapy 2017 May ;33(4):240-246.
19. Dutta Majumder P, Ghose A, Chidambaram M, Ganesh SK, Biswas J. Clinical Profile of Patients with Necrotizing Scleritis in a Tertiary Eye Care Center in Southern India. Ocul Immunol Inflamm 2016;20:1-5.
20. Bogdanic-Werner K, Fernandez-Sanz G, Alejandre Alba N, Ferrer Soldevila P, Romero-Bueno FI, Sanchez-Pernaute O. Rituximab therapy for refractory idiopathic scleritis. Ocul Immunol Inflamm 2013:21(4) 329-332.

Calcimax®



4 OPCIONES DE CALCIO PARA PROTEGER REALMENTE AL HUESO

CITRATO DE CALCIO ULTRADENSO + TECNOLOGÍA GADOR S.A. GARANTIZAN TODAS LAS VENTAJAS DEL CITRATO DE CALCIO.

- Efectivo en pacientes que toman antiácidos.[1]
- Mayor solubilidad que el carbonato de calcio.[2]
- Puede ingerirse con o sin alimentos.[1,3]
- Es bien tolerado.[1]

Calcimax® citrato de calcio UltraDenso
Envase con 60 comprimidos, conteniendo 950 mg de citrato de calcio ultradenso.

Calcimax® Forte citrato de calcio UltraDenso
Envase con 30 comprimidos, conteniendo 1905 mg de citrato de calcio ultradenso.

PAMI INSSJP · IOMA Instituto de Obra Médico Asistencial · RECETARIO SOLIDARIO

Calcimax® D3 citrato de calcio UltraDenso vitamina D3
Envase con 60 comprimidos, conteniendo 1500 mg de citrato de calcio ultradenso y 200 UI de vitamina D3.

Calcimax® D3 400 citrato de calcio UltraDenso vitamina D3
Envases con 30 y 60 comprimidos, conteniendo 1500 mg de citrato de calcio ultradenso y 400 UI de vitamina D3.

PAMI INSSJP · RECETARIO SOLIDARIO

1. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses and indications. Nutr Clin Pract 2007; 22 (3): 286-296. **2.** Heller HJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. J Clin Pharmacol 2000; 40:1237-1244. **3.** Sakhaee K, et al. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. Am J Ther 1999; 6: 313-321.

LINEA ROE
REUMATOLOGIA
OSTEOLOGIA
ENDOCRINOLOGIA

Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

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.metodo.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 las 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@arkhetypo.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. Los trabajos que no se encuentre acorde a las especificaciones de estructura y contenido, no serán derivados a la Secretaría de Redacción y serán devueltos para su readecuación:

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 *Autoinmunidad* 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 Helsinsky 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.

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 (2017).

Listado de control

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Carta de Presentación.
2. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
2.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
2.2. Título del manuscrito en inglés.
2.3. Tipo o naturaleza del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
2.4. Área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
2.5. Cantidad de palabras que contiene.
2.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
2.7. El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa.
2.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
2.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
3. 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.
4. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
5. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
6. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
7. Agradecimientos.
8. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
9. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
10. 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.

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 cardiaca 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 monitoree 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 inicie 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 tiene 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 cardiaca congestiva (ICC) e ICC de nuevo inicio. Se debe tener precaución y vigilancia en pacientes que tienen insuficiencia cardiaca. 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 FARME's 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 parpado y trastorno lagrimal; trastornos cardiacos 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 vomito; trastornos hepatobiliares como hepatitis, hepatopatías, colestásis; 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 musculo esqueléticas 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 gripa 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, hemosiderosis, 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 cardiaca, evento cerebrovascular, arterioesclerosis, fenómeno de Reynaud, livedo reticularis, telangiectasia, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, ulcera nasal, obstrucción intestinal, ascitis, odinofagia, fisura anal, hipermovilidad digestiva, colelitiasis, dermatosis, exfoliación y descamación de piel, ampolla y ulcera cutánea, rosácea, pitiriasis rosea, estría, alteraciones en la pigmentación de la piel, tendinosis, nefropatía, aborto espontaneo, 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 metotrexate, 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 formula 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.

ucb

Montpellier
TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPEUTICA ARGENTINA
www.montpellier.com.ar

ORENCIA® ABATACEPT
Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa
Solución Inyectable para Administración Subcutánea

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA: Polvo Liofilizado 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, poloxámero 188 8,0 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 Reumatoidea del Adulto (AR) 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 reumatoidea activa de grado moderado a grave. ORENCIA® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).
Artritis Idiopática Juvenil ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular 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 reumatoidea (AR), como la anakinra.
POSOLOGÍA/DOSIS Y ADMINISTRACIÓN - Artritis Reumatoidea 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 DMARs 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® intravenoso 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	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 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 puedan recibir una infusión pueden iniciar tratamiento con inyecciones subcutáneas semanales de ORENCIA® sin dosis de carga intravenosa. Los pacientes que pasen 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 menos 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 1000 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.
Instrucciones 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 reconstituido con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, usando solo la jeringa descartable sin silicona proporcionada con cada vial y una aguja de calibre 18-21. Después de la reconstitución, la concentración de abatacept en el vial debe ser 25 mg/mL. Si el polvo de ORENCIA® es accidentalmente reconstituido usando una jeringa siliconada, la solución puede desarrollar partículas translúcidas, por lo tanto, eliminar cualquier solución preparada con jeringas siliconadas. No utilizar el vial si no existe vacío. 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%) igual al volumen total de solución de ORENCIA® reconstituida necesaria para la dosis del paciente. Mezclar suavemente. *No agitar la bolsa o el frasco*. La concentración final de abatacept en la bolsa o el frasco dependerá de la cantidad de medicación agregada, pero no deberá ser más de 10 mg/mL. 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 pirogénico, de baja unión a proteínas* (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 reconstitución 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. Descartar 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/enfermero 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 esté sensible, lastimada, enrojecida o endurecida.
FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES - Polvo liofilizado para infusión intravenosa: Vial de dosis única de 250 mg. **Solución para inyección subcutánea:** Jeringa de vidrio prellenada de dosis única de 125 mg/mL. Jeringa de vidrio prellenada de dosis única de 125 mg/mL con guarda-aguja.
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 (63%) e infecciones serias (4,4%) que los pacientes tratados sólo 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 monitorear a los pacientes para detectar cualquier signo de infección.
Hipersensibilidad *Ver [REACCIONES ADVERSAS - Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad]*
Infecciones Se han 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, afecciones 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 monitoreados 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 tuberculina. 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 antirreumáticos 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 concurrentemente 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 directivas 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 simplex 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, celulitis, infección urinaria, bronquitis, diverticulitis y pielonefritis aguda.
Malignidades En la fase controlada con placebo de los estudios clínicos, la frecuencia general de malignidades fue similar en ambos grupos (ORENCIA® y placebo, 1,3% y 1,1%, respectivamente). No obstante, se observaron más casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con ORENCIA® (4, 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 *(Surveillance, Epidemiology, and End Results Database)* del Instituto Nacional del Cáncer. Los pacientes con AR, en particular aquéllos que tienen una enfermedad sumamente activa, tienen un mayor riesgo de desarrollar linfomas. Otras malignidades observadas fueron: cánceres de piel, mama, conductos biliares, vejiga, cervical, endometrial, linfoma, melanoma, síndrome mielodisplásico, cáncer de ovario, próstata, renal, tiroides, 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 mareos, cefalea e hipertensión. Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en >0,1% y ≤1% de los pacientes tratados con ORENCIA® fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) 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 anafilactoides fue <0,1%. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, 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 190 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 apropiados 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 anafilactoides 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® e instituir la terapia 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 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, 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 monitorear a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la afección 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 un 1% Mayor en los Pacientes Tratados con ORENCIA® que Participaron en los Estudios Controlados con Placebo en AR

Evento Adverso (Término Preferido)	ORENCIA® (n=1955) * Porcentaje	ORENCIA® (n=989) b Porcentaje
Cefalea	18	13
Nasofaringitis	12	9
Mareos	9	7
Tos	8	7
Dolor de espalda	7	6
Hipertensión	7	4
Dispepsia	6	4
Infección urinaria	6	5
Rash	4	3
Dolor de extremidades	3	2

* Incluye 204 pacientes tratados concomitantemente con DMARs biológicos (adalimumab, anakinra, etanercept, o infliximab).
b Incluye 134 pacientes tratados concomitantemente con DMARs biológicos (adalimumab, anakinra, etanercept, o infliximab).

Inmunogenicidad Se analizaron los anticuerpos dirigidos contra la totalidad de la molécula de abatacept o a la porción CTLA-4 del abatacept, el 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 5,8% de los pacientes que habían interrumpido el tratamiento con ORENCIA® durante más de 56 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 doble ciego 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 incierto, 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 leucocitoclástica)

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 pirroloquinolina 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 monitoreos 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 modifiquen su monitoreo de la 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 sólo 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 representativo del estado del sistema inmune fetal en humanos, provocó anomalidades en el sistema inmune, que incluyeron inflamación de la tiroides y el páncreas.
Lactancia Se desconoce si ORENCIA® se excreta en la leche materna humana o si se absorbe sistémicamente después de su ingesta 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® intravenoso está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular 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 es tratada 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 monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN - Polvo Liofilizado 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 silicona descartable 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 reborde lateral extendido y guarda-aguja. 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 2ºC a 8ºC. 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 usarlos.
ORENCIA® solución inyectable para administración subcutánea suministrada en jeringa prellenada debe conservarse refrigerada a una temperatura de 2ºC a 8ºC. 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 ARCHIVADA
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud / Certificado No 53.470
Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 6°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Información Médica: Tel.: 0800 - 666 - 1179 / Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Disp. 403/16 Fecha de la última revisión: 19-Ene-2016
CONSULTE A SU MÉDICO
Hecho/Fabricado en EE.UU. por: Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company Manatí, Puerto Rico, EE.UU.
Este es un resumen del prospecto aprobado. En caso de requerir la versión completa aprobada solicitarla al 0800 666 1179 o vía mail a infomedicalatam@bms.com

Bristol-Myers Squibb

Cosentyx®
secukinumab

Ahora la mayoría de sus pacientes con psoriasis moderada a severa pueden alcanzar una piel sin lesiones o casi sin lesiones en sólo 16 semanas de tratamiento[1,2,]

Eficacia Superior

- **8 de cada 10** pacientes alcanzan **PASI 90** a las 16 semanas de tratamiento[2]
- **4 de cada 10** pacientes alcanzan **PASI 100** a las 16 semanas de tratamiento[2]
- **Reducción del 50% del PASI** basal a la **semana 3**[2]

Respuesta Sostenida

- Altos niveles de eficacia demostrada durante **4 años**[3]
- En pacientes con **artritis psoriásica**, previene la progresión del daño estructural a lo largo de 2 años[4]

Perfil de seguridad favorable

- > 4.000 pacientes tratados en estudios de fase II y III[4]
- > **50.000 pacientes ya tratados** en todo el mundo[5]
- **Inmunogenicidad cercana a cero**, <1% de los pacientes tratados con Cosentyx® desarrollaron anticuerpos anti-droga

NOVARTIS

Novartis Argentina S.A
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Escanee el código para acceder a la información del producto, solicítelo al 0800-777-1111

Referencias: 1. Langley RG et al N Eng J Med 2014; 371(4): 326:338. 2.Thaci, D et al. JAAD (Sept 2015) 73 (3), 400:409 3. Bissonnette, R. et al. Secukinumab Maintains High Levels of Efficacy Through 4 Years of Treatment: Results From an Extension to a Phase 3 Study (SCULPTURE). 25th EADV Congress; 2016, Vienna, Austria. 4.Disposición ANMAT 7115/2016.

IV
SC
ORENCIA®
abatacept
EN ARTRITIS REUMATOIDEA DE MODERADA A SEVERA
LIBERE A SUS PACIENTES
DEL CURSO DESTRUCTIVO DE LA AR
DE RÁPIDA PROGRESIÓN[1-2]
ORENCIA®
abatacept
EROSIÓN ARTICULAR
FACTOR REUMATOIDE
ACPA
ALTA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD
RF
INFLAMACIÓN
DOLOR
MAL PRONÓSTICO
FUNCIÓN
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 ME, Valente R, 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: 86-94.
2. ORENCIA®, Prospecto de Prescripción Vigente.
Bristol-Myers Squibb
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: informacion.medicaSA@bms.com / www.b-ms.com.ar