

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 3 – Número 8 – Diciembre 2018

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Kumiko Eiguchi
Juan José Scali

EDITORES DE ÁREA

Alberto Allievi
Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
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

HIPERTENSIÓN PULMONAR

- 69.** Hipertensión pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo
Sabino Deleo, Martín Bosio.

SARCOIDOSIS Y UVEÍTIS

- 76.** Sarcoidosis y uveítis. Caso clínico y revisión de la literatura
Gustavo Budmann.

LUPUS ERIMATOSO TÚMIDO

- 83.** Lupus eritematoso túmido: consideraciones a propósito de un caso
Carolina Meaggia, Giselle E. Vázquez, Miriam Saposnik, Javier G. Ubogu.

SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A CRIOPIRINA

- 88.** Síndromes periódicos asociados a criopirina. Caso clínico
Cristina G. Battagliotti, María M. Oneglia.



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 ADULTO¹



Proporciona respuesta ACR20 en más del 80% de los pacientes que nunca han recibido biológicos a 1 año⁴⁻⁶



Proporciona beneficios rápidos y clínicamente significativos en múltiples dominios de la APs⁴⁻⁶

- Síntomas articulares • Síntomas cutáneos
- Dactilitis y entesitis



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 ADULTO¹



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



Aproximadamente 80% de los pacientes no tuvieron progresión radiográfica a lo largo de 2 años¹⁰



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, Kolis 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 2146 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. Barten 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):3039; 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-1 β .

➤ **Indicado para:**

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



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



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.
Subsecretaría 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

Arkhetyp, 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

Inmunodermatología

Gabriel Magariños

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

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

Geraldina Rodríguez Rivello

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

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

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 – Editor

Profesor Emérito de Medicina.
Hospital Universitario CEMI. Sede Piombo.
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 – Editor

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 – Editor

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

Secretaría de Redacción

Mariana González

Médica 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. Muñoz.
Docente Adscripta Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

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

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Inmunooncología

Sergio M. Daniele

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

Oscar R. De Cristóforo

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.

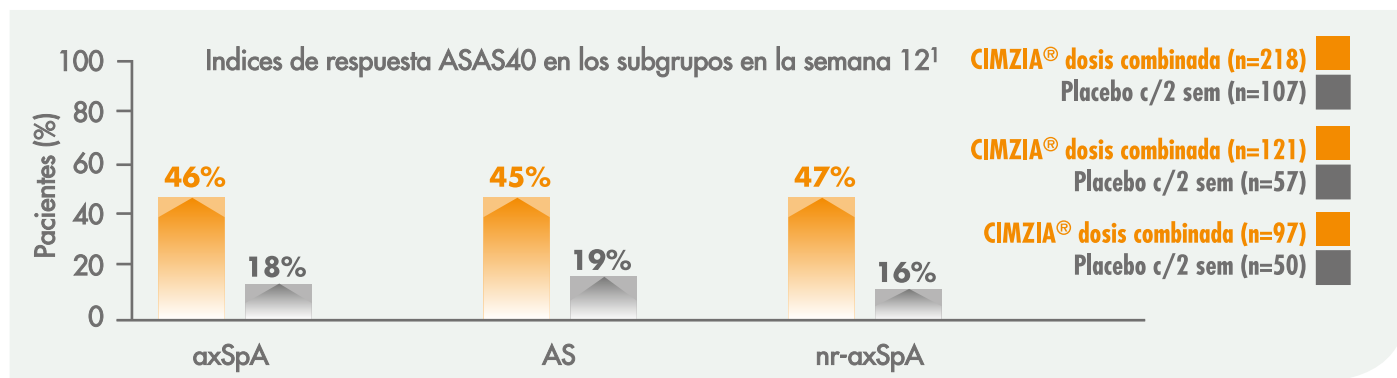
Javier Serer Ripoll

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

Inicie con un destino en mente

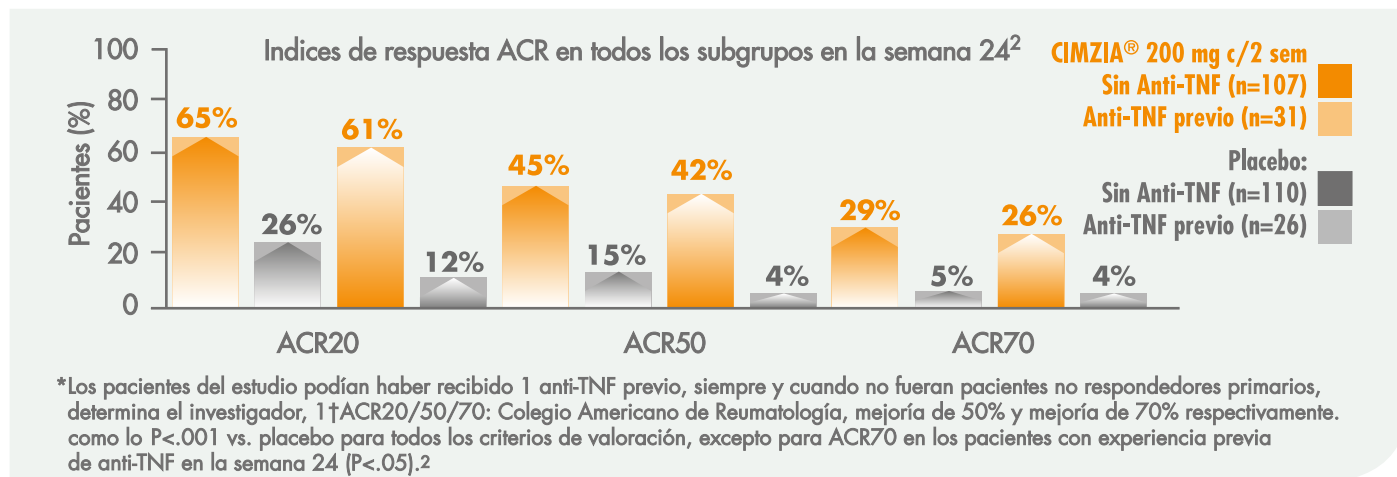
CIMZIA® demostró mejorías similares en los índices de respuesta ASAS40 tanto en pacientes con AS como con nr-axSpA¹

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



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

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




cimzia®
(certolizumab pegol)

Rápida respuesta. Rápida decisión.

Referencias:

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

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



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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

Santiago Catalán Pellet. Reumatólogo. Hosp. Municipal Rubén 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. Connet.

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

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

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

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

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

Victoria Mástire. Reumatóloga. 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 Psicosfísica. 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 Reumatología. Lima, Perú.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

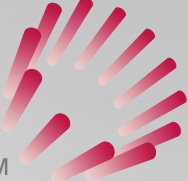
Autoinmunidad se publica tres veces por año en los meses de Mayo, Agosto y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

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 Aires

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.

Cuando su paciente
necesita más que **MTX**^{1,2}

XELJANZTM 
[tofacitinib]

Recomendado
por ACR y EULAR^{1,2}



PP-XEL-ARG-0333

1. XELJANZ (tofacitinib). Prescribing Information. Pfizer, Inc. 2016. 2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Serthritis Rheumatol*. 2016;6B(1):1-26. 3. Pfizer Press release. New York. December 14, 2017. <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-announces-fdaapproval-xeljanz-tofacitiniband-xeljanz-xr-treatment-active-pso>



STELARA® (Ustekinumab) NOMBRE GENÉRICO: Ustekinumab. **CONDICIÓN DE VENTA:** Venta bajo receta archivada (Argentina y Paraguay); Venta bajo receta médica (Chile); Venta bajo receta profesional (Uruguay). **COMPOSICIÓN:** Cada jeringa prellenada o frasco de STELARA® (ustekinumab) contiene Ustekinumab 45 mg/0,5 ml o 90 mg/1 ml, excipientes c.s. Cada frasco ampolla de STELARA® (ustekinumab) contiene 130 mg de Ustekinumab en 26 ml (5 mg/ml)-solo para Chile. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Anticuerpo monoclonal humano inhibidor de interleucinas 12 y 23. **INDICACIONES:** **Psoriasis en placas:** STELARA® (ustekinumab) está indicado para psoriasis en placa moderada a grave en adultos que son candidatos para recibir fototerapia o terapia sistémica. **Artritis Psoriásica (APs)-solo para Uruguay y Argentina:** Pacientes adultos con APs activa, solo o en combinación con metotrexato (MTX). **Artritis Psoriásica (APs)-solo para Chile:** Pacientes adultos, cuando la respuesta al tratamiento con drogas no biológicas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) ha sido inadecuada. **Enfermedad de Crohn (EC)-solo para Chile:** Pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, quienes han fracasado o fueron intolerantes al tratamiento con inmunomoduladores o corticosteroides, pero nunca fracasaron en el tratamiento con agentes anti-TNF-alfa o quienes han fracasado o fueron intolerantes al tratamiento con uno o más agentes anti-TNF-alfa. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** **Psoriasis en placas y APs:** STELARA® (ustekinumab) se administra como inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® (ustekinumab) es de 45 mg administrada en las semanas 0 y 4, luego cada 12 semanas en adelante. Se puede utilizar 90 mg en pacientes con un peso ≥ 100 kg. **EC:** El tratamiento con STELARA® se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. Para pacientes de ≤ 55 kg se indican 260 mg (2 viales), para pacientes > 55 kg a ≤ 85 kg se indican 390 mg (3 viales) y para pacientes > 85 kg se indican 520 mg (4 viales). La primera dosis subcutánea de 90 mg de STELARA® se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas. Los pacientes que no respondan a la pauta de 12 semanas pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas. Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad conocida a STELARA® (ustekinumab) o a cualquiera de sus componentes. Infecciones activas clínicamente importantes (e.g. Tuberculosis activa). **REACCIONES ADVERSAS:** **Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):** Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, mareo, cefalea, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, dolor de espalda, mialgias, artralgias, cansancio, eritema en el lugar de inyección y dolor en el sitio de inyección. **Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):** Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal. Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria), depresión, parálisis facial, congestión nasal, Psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné. Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), asienia. **Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$):** Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema), dermatitis exfoliativa. **Infecciones:** En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, pacientes con artritis psoriásica y pacientes con enfermedad de Crohn, la tasa de infecciones fue de 1,38 por paciente-año de seguimiento en los tratados con ustekinumab y de 1,35 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por paciente-año de seguimiento en los enfermos tratados con ustekinumab (27 infecciones graves en 829 paciente-años de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (11 infecciones graves en 385 paciente-años de seguimiento). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, representando 10.963 paciente-años de exposición, en 5.884 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 0,99 años; 3,2 años para los ensayos de psoriasis, 1,0 año para los ensayos de artritis psoriásica y 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn. La tasa de infecciones fue de 0,91 por paciente-año de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por paciente-año de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (178 infecciones graves en 10.953 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en absceso anal, celulitis, neumonía, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones víricas. En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis. **Tumores malignos:** En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,12 por 100 paciente-años de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 829 paciente-años de seguimiento) frente a 0,26 en los que recibieron placebo (1 paciente en 385 paciente-años de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,48 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 829 paciente-años de seguimiento) frente a 0,52 en los tratados con placebo (2 pacientes en 385 paciente-años de seguimiento). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, representando 10.935 paciente-años de exposición, en 5.884 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 3,2 años para los ensayos de psoriasis, 1,0 año para los ensayos de artritis psoriásica y 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no-melanoma en 58 pacientes de 10.935 paciente-años de seguimiento (incidencia de 0,53 por 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificadas en los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,87 [intervalo de confianza del 95 %: 0,66; 1,14], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más frecuentemente observados, distintos al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, colorrectal y mama. La incidencia de cáncer de piel no-melanoma era 0,49 por cada 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (53 pacientes en 10.919 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (4:1) es comparable con el ratio esperado en la población general. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** **Infecciones:** STELARA® puede aumentar el riesgo de infecciones y la reactivación de infecciones latentes. Se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en sujetos que recibieron STELARA®. **Tuberculosis:** Antes de iniciar el tratamiento con STELARA® (ustekinumab), los pacientes se deben evaluar para determinar si tienen infección tuberculosa. STELARA® no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa. El tratamiento de la infección tuberculosa latente se debe iniciar antes de administrar STELARA®. La terapia tuberculostática también se debe considerar antes de iniciar STELARA® en pacientes con una historia pasada de tuberculosis latente o activa en la cual un curso de tratamiento adecuado no puede ser confirmado. Los pacientes que reciben STELARA® deben ser controlados cuidadosamente para determinar si hay signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento. **Tumores malignos:** Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con STELARA® en ensayos clínicos presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos. No se ha evaluado la seguridad de STELARA® en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas o con una neoplasia maligna conocida. **Reacciones de hipersensibilidad:** Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia y angioedema, posteriores a la comercialización. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda el uso de STELARA® e instituya la terapia apropiada. **Vacunas:** Se recomienda no aplicar vacunas víricas o bacterianas vivas concurrentemente con STELARA® (ustekinumab). Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir vacunas inactivas o no vivas. **Tratamiento inmunosupresor concomitante:** No se ha evaluado la seguridad de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia en estudios de psoriasis. En estudios de APs, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de STELARA®. En los estudios de la enfermedad de Crohn, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA®. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y STELARA® o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos. **Inmunoterapia:** No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si STELARA® puede afectar a la inmunoterapia alérgica. **Reacciones cutáneas graves:** En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección "Reacciones adversas"). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis entodérmica. Se debe interrumpir el tratamiento con STELARA® si se sospecha de una reacción al fármaco. **POBLACIONES ESPECIALES:** **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):** No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años tratados con STELARA® en comparación con pacientes más jóvenes, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que STELARA®. No se han realizado estudios de interacciones en humanos. Los resultados de un ensayo in vitro no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450. **Mujeres en edad fértil:** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento. **Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de STELARA® en el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si ustekinumab se excreta en la leche materna humana. Estudios con animales han mostrado excreción de ustekinumab en concentraciones bajas en la leche materna. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con STELARA® debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con STELARA® para la mujer. **Fertilidad:** No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de STELARA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

ARGENTINA: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina. Fecha de última revisión: 01/02/2016. CHILE: JOHNSON & JOHNSON CHILE S.A., Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. PARAGUAY: VICENTE SCAVONE & CIA., Pastora Céspedes y Don Vicente Scavone, San Lorenzo, Paraguay. URUGUAY: JOHNSON & JOHNSON URUGUAY S.A. Av. Italia 7519 piso 3, Montevideo, Uruguay. Para consultas escribir al mail: infojanssen@janss.com y en Chile al infojanssen@janss.com o comunicarse a las siguientes líneas gratuitas: Argentina: 0-800-122-0238; Chile: 800-835-161; Uruguay: 000-405-296638; Paraguay: 00980-0521-0040. Este prospecto abreviado no contiene toda la información necesaria para la prescripción de este medicamento, siempre debe consultarse el prospecto completo del producto. Fecha Versión 29 Jun 2018



STELARA[®]

EFICACIA Y SEGURIDAD SOSTENIDA A LARGO PLAZO

EN PSORIASIS MODERADA A SEVERA Y ARTRITIS PSORIÁSICA^{1,2}

4 aplicaciones de
mantenimiento al año³

1. Papp KA et al. *BJD* 2013;168:P844-54.

2. Kavanaugh et al *Arthritis Care & Research* 2015; 67:1739-49.

3. Stelara[®] Prospecto. Fecha de última revisión 01/02/2016.

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



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>

Naturaleza: Revisión

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas

Enfermedad autoinmune: Hipertensión pulmonar.

Recibido 12/10/2018

Aceptado 25/11/2018

Hipertensión pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo

Pulmonary hypertension and connective tissue diseases

Sabino Deleo, Martín Bosio

Sabino Deleo

Hipertensión Pulmonar
Hospital Interzonal General de Agudos
General José de San Martín.
La Plata. Pcia. de Buenos Aires.

Martín Bosio

Hipertensión Pulmonar
Hospital Británico de Buenos Aires
marbosio@hotmail.com

Resumen

En las últimas dos décadas han habido múltiples avances en la evaluación y manejo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo, mejorando el pronóstico y tratamiento de esta letal enfermedad. A pesar de que la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo se encuentra dentro del mismo grupo que la hipertensión arterial pulmonar idiopática, existen diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes. Este trabajo intenta actualizar las características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y el tratamiento de la enfermedad del tejido conectivo. Los mayores avances se centran en la clasificación, criterios diagnósticos, cribado, diagnóstico precoz y la emergencia de las terapéuticas basadas en la evidencia. En las últimas dos décadas han habido múltiples avances en la evaluación y manejo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo, mejorando el pronóstico y tratamiento de esta letal enfermedad. A pesar de que la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo se encuentra dentro del mismo grupo que la hipertensión arterial pulmonar idiopática, existen diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes. Este trabajo intenta actualizar las características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y el tratamiento de la enfermedad del tejido conectivo. Los mayores avances se centran en la clasificación, criterios diagnósticos, cribado, diagnóstico precoz y la emergencia de las terapéuticas basadas en la evidencia.

Palabras claves: hipertensión arterial pulmonar, enfermedades del tejido conectivo.

Abstract

Over the past two decades, there have been several advances in the assessment and management of connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension, that improved outcomes of the treatment of this lethal disease. Although the pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases belongs to the same group of idiopathic PAH, there are relevant clinical and epidemiological differences. The objective of this paper is to describe the epidemiological, physiopathologic and clinical characteristics and the treatment of the pulmonary hypertension associated to connective tissue diseases. The major advances have centered on improved disease classification and diagnostic criteria, screening, early diagnosis and the emergence of evidence-based therapies. Over the past two decades, there have been several advances in the assessment and management of connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension, that improved outcomes of the treatment of this lethal disease. Although the pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases belongs to the same group of idiopathic PAH, there are relevant clinical and epidemiological differences. The objective of this paper is to describe the epidemiological, physiopathologic and clinical characteristics and the treatment of the pulmonary hypertension associated to connective tissue diseases. The major advances have centered on improved disease classification and diagnostic criteria, screening, early diagnosis and the emergence of evidence-based therapies.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, Diseases of the connective tissue.

Los autores no poseen conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Sabino Deleo
Hospital Interzonal General de Agudos
General José de San Martín.
Consultorio de Hipertensión Pulmonar
Av. 1 y 70. 1925 La Plata.
Pcia. de Buenos Aires. Argentina.
TE: 54 9 221 4211195 extensión 220
Mail: sabinodeleo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) no es una enfermedad, sino una condición hemodinámica definido cuando la presión arterial pulmonar media (PAPm) es ≥ 25 mmHG en reposo; medido por cateterismo cardíaco derecho (CCD). Existe una clasificación hemodinámica que la divide, en base a la presión de enclavamiento pulmonar (PAEP). La HP precapilar es aquella en donde la PAPm es ≥ 25 mmHG y la PAEP < 15 mmHG. La HP poscapilar donde la PAPm es ≥ 25 mmHG y la PAEP es ≥ 15 mmHG.

También existe una clasificación clínica que las agrupa según: etiológica, fisiopatológica, evolución clínica y enfoque terapéutico en 5 grupos (1,2).

Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (2015 ESC/ERS guidelines)

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP).
 - 1.1 Idiopática.
 - 1.2 Hereditaria.
 - 1.3 Inducida por drogas y toxinas.
 - 1.4 Asociada a:
 - 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo.
 - 1.4.2 VIH.
 - 1.4.3 Hipertensión portal.
 - 1.4.4 Cardiopatía congénita.
 - 1.4.5 Esquistosomiasis.
 - 1' Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar.
 - 1'' Hipertensión persistente del recién nacido.
2. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del corazón izquierdo.
 - 2.1 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
 - 2.2 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.
 - 2.3 Enfermedades valvulares.
 - 2.4 Miocardiopatías y/o obstrucciones congénitas o adquiridas al tracto de entrada o salida.
3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad respiratoria y/o hipoxemia.

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial.
- 3.3 Trastornos mixtos.
- 3.4 Desordenes del sueño.
- 3.5 Hipoventilación alveolar.
- 3.6 Exposición crónica a la altura.
- 3.7 Enfermedades ocupacionales.
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
5. Hipertensión Pulmonar por mecanismos desconocidos y/o multifactorial.

Independientemente del mecanismo que condicione la presencia de la HP el camino final común de esta enfermedad consiste en la falla y claudicación del ventrículo derecho.

Es ampliamente conocida la vinculación de la HP con las enfermedades del tejido conectivo (ETC) siendo la más representativa, la hipertensión pulmonar secundaria a esclerosis sistémica (Ssc). También se presenta, con menor frecuencia, en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), el lupus eritematoso sistémico (LES) y excepcionalmente en la artritis reumatoide (AR), las miopatías inflamatorias (polimiositis y dermatomiositis) (MI) o el síndrome de Sjögren primario (SS) (3).

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

A pesar de que la HAP asociada a ETC (HAP-ETC) se encuentra dentro del mismo grupo que la HAP idiopática (HAPI), existen diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes. Es importante destacar el peor pronóstico de la HAP-ETC comparado con la HAPI.

Si analizamos el grupo 1 (HAP) las ETC representan la segunda causa siendo responsables aproximadamente de un 25 % de los casos. Los trastornos del espectro de la esclerodermia son responsables de la gran mayoría de los casos de HAP-ETC (4-6).

En el registro americano REVEAL de un total de 641 pacientes con HAP-ETC: el 62,3 % eran Ssc, el 17,2 % LES, el 8,1 % EMTC y el resto AR, MI y SS. Como grupo la HAP-ETC tiene peor sobrevida que el resto de los grupos de HAP, sin embargo, no representa un grupo uniforme. Presenta claras diferencias en mortalidad siendo de peor pronóstico la Ssc que el resto de las ETC. Los pacientes con HAP-Ssc en este registro tienen similares valores hemodinámicos al resto de las ETC, pero con niveles de

péptido natriurético cerebral (BNP) más elevados, menor difusión de monóxido de carbono (DLCO) y peor sobrevida al año (5).

La SSc se caracteriza por la presencia de vasculopatía y fibrosis progresiva y es la principal ETC asociada a HAP. El compromiso vascular se manifiesta de diferentes formas, e incluye: el fenómeno de Raynaud, telangiectasias, úlceras digitales, ectasias vasculares gástricas, crisis renal esclerodérmica e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Esta última complicación afecta aproximadamente entre el 7-12 % de los pacientes con SSc y junto con la afección intersticial pulmonar representan actualmente las principales causas de muerte. El pronóstico de las HAP asociada a SSc es malo con sobrevidas reportadas del 56 % a 3 años (7-9).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de HAP en SSc son: la presencia de úlceras digitales, telangiectasias, esclerosis limitada, aparición de la enfermedad en edad avanzada, positividad de anticuerpos anticentrómero, caída aislada de la DLCO, relación FVC/DLCO >1,6 y por cateterismo cardiaco derecho (CCD): la presencia de presión arterial pulmonar media (PAPm) entre 21 y 24 mmHG y gradiente transpulmonar (GTP) >11 mmHG (10,11).

La capilaroscopia detecta cambios en la vasculatura local que son expresión de la afección microangiopática sistémica, de forma precoz, incluso antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. Considerando que la mayoría de los pacientes con SSc tienen alteraciones capilaroscópicas y solo un pequeño porcentaje va a desarrollar HAP, distintos grupos de trabajo han estudiado las alteraciones capilaroscópicas que se asocian al desarrollo de HAP. Se ha descrito que la menor densidad capilar lineal medida por videocapilaroscopia permite detectar una subpoblación de mayor riesgo para el desarrollo de HAP en SSc (12,13).

En el LES los factores de riesgo asociados al desarrollo de HP son: la presencia de pleuritis, pericarditis, fenómeno de Raynaud, positividad de anti RNP y SAF especialmente relacionado a la tromboembolia crónica (14).

CRIBADO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

En la esclerodermia se ha demostrado que la detección temprana de la hipertensión pulmonar utilizando diferentes herramientas de cribado reduce la mortalidad, facilitando el diagnóstico de formas menos avanzadas del compromiso vasculopático pulmonar. Para el resto de las ETC no se recomienda la búsqueda de esta complicación de forma rutinaria, pero sí se aconseja mantener una elevada sospecha de HP en pacientes con disnea de etiología incierta (15,1).

No existe una única herramienta diagnóstica que permita realizar el cribado de HP. Los primeros trabajos se basaban

en la presión sistólica de la arteria pulmonar estimada por ecocardiograma, que se obtiene del análisis del jet de regurgitación tricuspídea en señal Doppler. Sin embargo, es importante destacar que hasta un 30 % de los pacientes no tienen insuficiencia tricuspídea. Incorporando la relación FVC/DLCO >1,6 se logró aumentar la sensibilidad del ecocardiograma como herramienta de búsqueda. Posteriormente se evaluaron los algoritmos DETECT y ASIG, el primero es un algoritmo en dos pasos, al comienzo utiliza 6 parámetros para referir a un paciente para la realización del ecocardiograma y en un segundo paso evaluando dos parámetros ecocardiográficos para referirlo a CCD. (Este algoritmo está disponible en versión online: <http://www.detect-pah.com/>). Se encuentra validado para pacientes con SSc de más de tres años de duración y DLCO predicha <60 %. El algoritmo ASIG tiene dos componentes que son el valor de la fracción N terminal-pro-BNP (NT-pro-BNP) y la relación FVC/DLCO (16-18).

Recientemente el 6 Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (6WSPH) realizado en marzo de 2018 en Niza, recomienda el cribado anual de HP con el algoritmo DETECT para pacientes con trastornos del espectro de la SSc y DLCO <60 %. Aquellos pacientes con DLCO >60 % se recomienda realizar la evaluación combinando las siguientes herramientas: la probabilidad ecocardiográfica de HP según las normas de interpretación de las guías de la ERS/ESC 2015, la relación FVC/DLCO y los títulos de NT-pro BNP (1).

ETIOLOGÍA Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de HP exige una aproximación sistemática: 1 la confirmación diagnóstica es por CCD; 2 es relevante determinar el mecanismo causante de la HP y así poder asignarla al grupo clínico de la clasificación que corresponda para poder dirigir correctamente la conducta terapéutica y 3 se requiere la evaluación multidisciplinaria para la estratificación de riesgo y severidad (14,19).

La etiología de la hipertensión pulmonar asociada a ETC puede corresponder a múltiples mecanismos. Uno de ellos consiste en la afección de origen vascular, donde los cambios histopatológicos predominan en las arteriolas de pequeño calibre y son indistinguibles de los de la HAPI. Una de las diferencias que actualmente se encuentra en investigación consiste en el compromiso venular en las HAP-ETC que no se observa en las formas idiopáticas y podría explicar en parte el peor pronóstico en esta población (20).

La afectación intersticial pulmonar (EPI) es frecuente en las ETC. Los pacientes con EPI extensa pueden desarrollar HP secundaria del grupo 3. En general se acepta como intersticiopatía extensa aquella en donde el compromiso por TAC es mayor del 20 % y/o la FVC <70 % del predicho. Aunque menos frecuentemente hay pacientes que presen-

tan hipoxemia crónica secundaria a debilidad muscular y también pueden desarrollar HP del grupo 3 (21).

Otra causa de HP en los pacientes con ETC es la cardiopatía izquierda. Tanto en la Ssc como en las MI, puede haber afectación miocárdica de ambos ventrículos, con desarrollo posterior de fibrosis miocárdica. Además, en las ETC es frecuente la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica. En estos casos la HP suele ser poscapilar correspondiendo al grupo 2 de la clasificación clínica (22).

En todas las ETC pueden aparecer anticuerpos antifosfolípidos asociados con un mayor riesgo de trombosis, tanto arteriales como venosas. Por lo tanto, también es posible encontrar HP tromboembólica crónica en las ETC (grupo 4) (1,11).

En los últimos años se han reportado casos de enfermedad venoclusiva pulmonar asociada a ETC (1.4.5.1) que deben sospecharse en formas rápidamente progresivas de HAP, con hipoxemia marcada, marcado descenso de la DLCO y determinados hallazgos en TC (opacidades centrolobulillares en vidrio esmerilado, engrosamiento de septos interlobulillares, adenomegalias y derrame pleural) (23,24).

Enfoque diagnóstico ante pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar

1. Descartar causas frecuentes con ecocardiograma, TAC de tórax de alta resolución y pruebas funcionales respiratorias con DLCO (grupos 2 y 3);
2. Descartar tromboembolia crónica (grupo 4). El método con mayor valor predictivo negativo es el centellograma de ventilación/perfusión con macroagregado de albumina marcado con tecnecio 99. Un resultado normal o de baja probabilidad descarta esta causa de HP y al contrario, uno de alta probabilidad obliga a confirmarla con un segundo método de imagen (angioTC o el *gold standard* que continua siendo la angiografía pulmonar por CCD);
3. El cateterismo derecho está recomendado en todos los casos para confirmar el diagnóstico, determinar la severidad, el pronóstico y descartar la enfermedad cardíaca izquierda. En esta población de HAP-ETC no se recomienda la realización de test agudo de vaso-reactividad por la baja tasa de respuesta sostenida al año (1).

Principal utilidad de los métodos diagnósticos

Electrocardiograma

Identificar signos de sobrecarga de cavidades derechas, signos de sobrecarga de cavidades izquierdas, secuelas de Infarto, un ECG normal no descarta HP

Radiografía de tórax

Agrandamiento de cavidades derechas y arterias pulmonares, compromiso parenquimatoso pulmonar. Una RX normal no descarta HP.

Pruebas funcionales respiratorias

En HAP suele haber una caída aislada de la DLCO. La relación FVC/DLCO representa un elemento de cribado. Valorar el compromiso funcional en pacientes con enfermedad intersticial y/o debilidad muscular.

Tomografía de tórax

Signos indirectos de HP como el agrandamiento de las arterias pulmonares y cavidades derechas. Presencia de material trombótico, perfusión en mosaico y desarrollo de colaterales bronquiales en grupo 4. Afección intersticial, detección de elementos de enfermedad venoclusiva.

Ecocardiograma

Principal herramienta para la detección de HP. Detección de patología cardíaca izquierda. Cardiopatías congénitas. No confirma la enfermedad ni justifica conducta terapéutica.

BNP/NT-proBNP

Marcador de estrés miocárdico. Se eleva en todas las causas de HP, enfermedades del corazón izquierdo e insuficiencia renal.

Centellograma de ventilación perfusión

Suele ser normal o con hipoperfusión periférica difusa en grupo 1. Defectos segmentarios/subsegmentarios en perfusión sin defectos de ventilación en grupo 4.

Resonancia magnética

Evaluar funcionalidad y estructura de ventrículo derecho. Detectar miocardiopatías infiltrativas. Anomalías congénitas.

Cateterismo cardíaco derecho

Confirmación diagnóstica. Permite diferenciar pre y poscapilar según PAEP. Arteriografía cuando se sospecha de grupo 4. Valoración pronóstica.

A modo de conclusión tenemos que la HAP-ETC se diagnostica con el hallazgo por CCD de HP precapilar con resistencias vasculares pulmonares >3 unidades Woods y habiendo previamente descartado la tromboembolia crónica y el compromiso parenquimatoso pulmonar.

Hipertensión pulmonar limítrofe

Una consideración especial son los pacientes con ETC que son evaluados por CCD y la PAPm evidencia valores entre 21 y 24 mmHG (límitrofe), en estos casos se suele demostrar la vasculopatía incipiente por aumentos de los valores de NT-pro BNP y un menor rendimiento en pruebas de ejercicio cardiopulmonar. Es frecuente la superposición entre aquellos pacientes con presiones limítrofes y los que tienen aumentos de la PAP media >30

mmHG con el ejercicio, estos tienen un riesgo incrementado de evolucionar a HAP estimada en un 27 % a 5 años. Actualmente no existe evidencia sólida que el tratamiento de estos pacientes con drogas vasodilatadoras pulmonares específicas evite la progresión de los mismos y tenga impacto en la mortalidad (25-27).

El 6WSPH propuso bajar el punto de corte de la presión pulmonar y definir como presión aumentada en la arteria pulmonar a aquella situación en donde la PAPm sea ≥ 20 mmHG. Esta propuesta se encuentra actualmente en discusión.

TRATAMIENTO

En los últimos 20 años ha habido un notable avance en cuanto a las estrategias terapéuticas para pacientes con Hipertensión Pulmonar. La principal decisión al momento de tratar pacientes con HP en ETC se basa en establecer la estrategia terapéutica acorde al grupo de pertenencia.

En caso de HP poscapilar (grupo 2) el tratamiento de la cardiopatía izquierda es el indicado y se desaconseja el uso de vasodilatadores pulmonares.

Cuando la HP es secundaria a compromiso pulmonar (grupo 3) se aconseja el tratamiento de la enfermedad de base y valorar la necesidad de oxigenoterapia. En este grupo tampoco se aconseja el tratamiento con drogas vasodilatadoras pulmonares ya que pueden resultar perjudiciales, deteriorando la oxigenación.

En el caso de la HP tromboembólica crónica el enfoque terapéutico va a depender de la ubicación del material trombótico, la accesibilidad quirúrgica del mismo, el compromiso microvascular asociado y las comorbilidades. Debe realizarse una evaluación multidisciplinaria que incluya imagenólogos, hemodinamistas, cirujanos cardiovasculares, cardiólogos, reumatólogos y neumonólogos. La alternativa quirúrgica con tromboendarterectomía representa la mejor opción siendo en muchos casos curativa y demostrando el mejor impacto en mortalidad. Para aquellos pacientes en donde no es viable la cirugía ya sea por el riesgo quirúrgico o por la presencia de lesiones distales no accesibles, se recomienda el tratamiento médico (los únicos dos fármacos aprobados para tal fin son el riociguat y recientemente el macitentan). Otra alternativa terapéutica en esta población que no es candidata a cirugía consiste en la angioplastia por balón. También es posible combinar estas diferentes técnicas y es lo que se conoce con el nombre de tratamiento híbrido. Todos esos pacientes con HP tromboembólica crónica deben permanecer anticoagulados de por vida (28-30).

El tratamiento de los pacientes con HAP- ETC ha evolucionado progresivamente en la última década, a la vez que ha aumentado su complejidad y la evidencia de su eficacia. No se puede considerar el proceso de tratamiento de los pa-

cientes con HAP una mera prescripción de fármacos, sino una estrategia compleja que incluye la evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad y la posterior respuesta al tratamiento (1).

Existen normas generales que incluyen: inmunización antigripal y antineumocócica, anticoncepción, rehabilitación, apoyo psicológico, precaución sobre vuelos comerciales y cirugía electiva. También hay terapias de apoyo que incluyen el uso de diuréticos y/o digoxina en ciertos casos. Se recomienda no anticoagular a los pacientes con HAP-Ssc por el riesgo incrementado de sangrado en el tracto gastrointestinal (1).

El rol de la terapia inmunosupresora como parte del tratamiento para la HAP-ETC varía según la enfermedad de base. En pacientes con trastornos del espectro de la SSc la inmunosupresión no tiene impacto en la HP. Sin embargo, en el LES se ha reportado que hasta un 50 % de los pacientes presentan mejoría hemodinámica y clínica con la inmunosupresión. Si bien hay disparidad sobre las terapias y dosis utilizadas, en su mayoría recibieron ciclofosfamida (31,32).

Los pacientes con HAP-ETC (grupo 1) se han incorporado en la mayoría de los ensayos clínicos randomizados de los últimos 20 años que evaluaron drogas vasodilatadoras pulmonares. En esta población se utilizan los mismos algoritmos terapéuticos que para los pacientes con HAP Idiopática, aunque la evidencia ha demostrado que el impacto terapéutico ha sido menor que en la población de idiopáticos (33-35).

La terapia específica actúa con diferentes fármacos sobre tres vías metabólicas:

1. La del óxido nítrico (con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil y tadalafil) y estimulantes de la guanilato ciclasa (riociguat).
2. la vía de las endotelinas (con los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan, ambrisentan y macitentan)).
3. La vía de las prostaciclinas (con epoprostenol EV, treprostinil EV, SC, oral e inhalado, iloprost inhalado y el selexipag que no es estrictamente una prostaglandina sino que es un agonista del receptor IP de prostanoïdes por vía oral).

El enfoque terapéutico inicial depende de la compleja estratificación de riesgo, que se realiza tomando en cuenta múltiples parámetros. Hay algunos que son clínicos (clase funcional, test de caminata de 6 minutos y presencia de síncope), parámetros de laboratorio (BNP y NT-pro BNP), ecocardiográficos (área de aurícula derecha, TAPSE, presencia de derrame pericárdico), parámetros derivados de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar cuando estén disponibles y hemodinámicos (presión en aurícula derecha, índice cardíaco y saturación venosa mixta de la arteria pulmonar). El 6WSPH propuso una estratificación de riesgo simplificada que utiliza solamente: clase funcional, test de marcha de 6 minutos, BNP o NT-pro BNP y los tres parámetros hemodinámicos previamente citados (1).

Para pacientes con riesgo bajo o intermedio se recomienda iniciar con terapia combinada que incluya un inhibidor de la fosfodiesterasa y un antagonista de la endotelina. La combinación con evidencia más sólida es ambrisentan + tadalafil, aunque se podrían usar otras. Es común en población con Ssc que se opte por el bosentan por el beneficio adicional sobre las úlceras digitales. Estos pacientes deben ser reevaluados cada 3 meses, ya que hay robusta evidencia sobre el impacto en mortalidad que representa alcanzar un perfil de bajo riesgo. En el caso de que con la terapia combinada no se obtenga un perfil de bajo riesgo se debe intensificar el tratamiento. Aquí las alternativas se van a valorar de forma individual. En general si se encuentra en riesgo intermedio la principal opción sería añadir un tercer fármaco oral que actúe en otra vía metabólica en este caso el selexipag. Otras alternativas con menor grado de evidencia pueden ser incorporar una terapia inhalada ya sea treprostinil o iloprost o rotar el inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil o tadalafil) por el riociguat con el fin de optimizar la vía del óxido nítrico. En el caso de que la reevaluación evidencie un paciente con perfil de alto riesgo, la tercera droga a incorporar sería un prostanóide parenteral, idealmente epoprostenol EV y se recomienda su derivación para trasplante pulmonar (1,33,35).

Para pacientes cuyo diagnóstico se realice en clase funcional IV (donde la mortalidad supera el 10 % al año) se recomienda iniciar con triple terapia de inicio que incluya un prostanóide parenteral.

Si existiera la sospecha de HAP-ETC por enfermedad venoclusiva pulmonar se aconseja la derivación inmediata a un centro de trasplante y la extrema precaución en el manejo de drogas vasodilatadoras pulmonares por el riesgo de edema pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA:

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46: 903e75. Epub 2015/09/01.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34e41.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–157.
- Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: survival, prognostic factors, and causes of death. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1728.
- Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383–94.
- Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, Billings C, Charalampopoulos A, Elliott CA, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and outcomes. *Chest*. 2017;152(1):92–102.
- Hsu VM, Chung L, Hummers LK, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:55e62. Epub 2014/04/09.
- LeRoy EC, et al. Systemic sclerosis: A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675–94.
- Steen VD, Medsger TA et al. Changes in causes of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940–944.
- Chung L, Farber HW, Benza RL, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the reveal registry. *Chest* 2014;146:1494–1504.
- Sundaram SM, Chung L. An Update on Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: a Review of the Current Literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Feb 27;20(2):10.
- Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl E, Dijkmans B, Postmus P, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:191–5.
- Ricciardi V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatol* 2013;52:1525–8.
- Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension, Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2016; Feb;30(1):22–38.
- Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–3530.
- Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–1349.
- Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:7.
- Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J* 2017;49:1602275.
- Low AJ, Fowler D, Manghani MK, et al. Screening and treating pulmonary arterial hypertension in a tertiary hospital-based multidisciplinary

- plinary clinic: the first 200 patients. Intern Med J 2013;43:32e7. Epub 2011/10/29.
20. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Hum Pathol 2007;38:893-902.
 21. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1248e54. Epub 2008/03/29.
 22. Hassoun PM. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series) Pulm Circ 2015;5(1):3-14.
 23. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2009;33:189e200.
 24. Günther S1, Jais X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2012 Sep; 64(9):2995-3005.
 25. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. Arthritis Rheum 2013; 65:1074-1084.
 26. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 881-886.
 27. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. Circulation 2016;133:1240-1248.
 28. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017; 26: pii:160111.
 29. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017;26:pii:160119.
 30. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulmonary Circulation 2018; 8(3) 1-7.
 31. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Circ J 2011;75:2668 -2674.
 32. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. Circ J. 2018 Jan 25;82(2):546-554.
 33. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017; 50: 1602493.
 34. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, et al. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1111-1117.
 35. Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. Ann Rheum Dis 2017;76:1219-1227.



En la edición de *Autoinmunidad* 2018;7:45-42, se produjo un error en la Figura 2, página 48 correspondiente al artículo *Futuro en el tratamiento a nuevos blancos de enfermedades autoinmune reumáticas*, por lo que se lo reproduce en esta fe de erratas con el consiguiente pedido de disculpas a nuestros lectores y al autor.

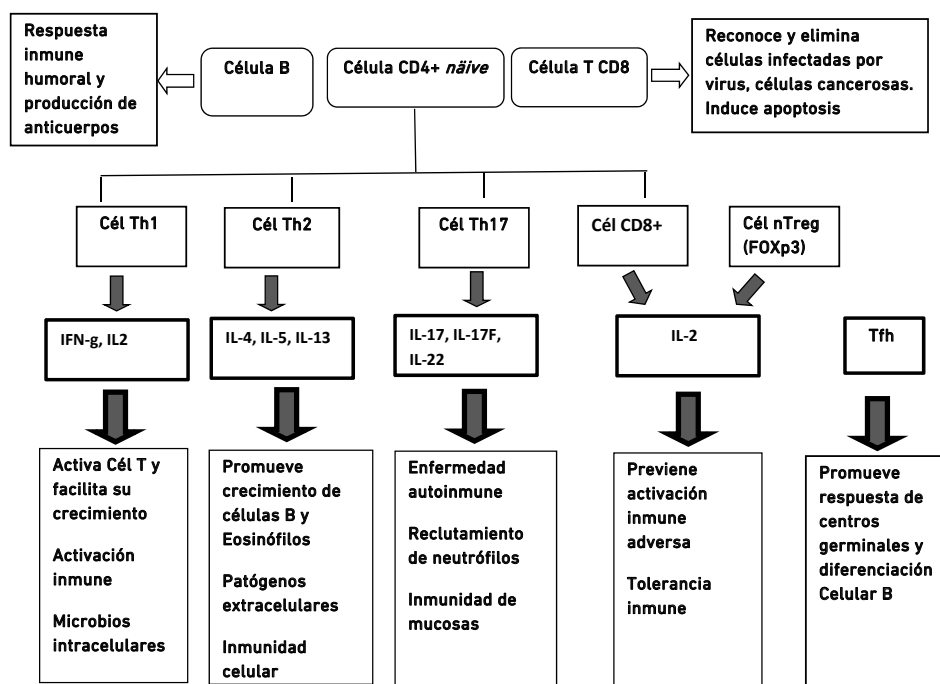


Figura 2. Respuesta inmune adaptativa.

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Inmunooftalmología.

Enfermedad autoinmune: Sarcoidosis y uveítis.

Recibido 12/09/2018

Aceptado 20/11/2018

Sarcoidosis y uveítis. Caso clínico y revisión de la literatura

Sarcoidosis and Uveitis. Case report and review of the Literature

Gustavo Budman

Hospital Oftalmológico
Dr. Pedro Lagleyze.
Jefe Sección Uveítis.

Resumen

El diagnóstico de uveítis por sarcoidosis continúa siendo un desafío, especialmente en aquellos casos en los cuales las manifestaciones oculares son la primera expresión de la enfermedad y cuando preceden en mucho tiempo al compromiso extraocular. Esto se debe a la falta de especificidad de los estudios complementarios como el dosaje de las enzimas hepáticas, enzima convertidora de la angiotensina sérica y lisozima, anergia a las pruebas cutáneas, como así también las imágenes del centellograma con galio. Las lesiones radiográficas o tomográficas de tórax, como las adenomegalias mediastinales, serían el elemento con mayor especificidad. Esta complejidad es generada por la falta que usualmente presentan estos pacientes de una lesión biopsiable cuando aún no se presenta la afectación extraocular. Debido a la dificultad que esta patología presenta, el manejo interdisciplinario es necesario, tanto para establecer la presunción diagnóstica como para determinar el tratamiento más adecuado.

Palabras claves: sarcoidosis, uveítis, sarcoidosis ocular, enzima convertidora de angiotensina sérica.

Abstract

The diagnosis of sarcoidosis associated uveitis continues to be a challenge, especially in those cases in which ocular manifestations are the first expression of the disease and when precede extraocular involvement in a long time. This is due to the lack of specificity of complementary studies such as liver enzymes measurement, serum angiotensin-converting enzyme and lysozyme, anergy to skin tests, as well as Gallium scan images. Chest X-ray or computed tomography lesions, such as bilateral hilar lymphadenopathy, would be the element with the greatest specificity. This complexity is generated by the lack that these patients usually present of a biopsy supported lesion when extraocular involvement has not yet occurred. Due to the complexity that this disease presents, interdisciplinary management is necessary, both to establish the diagnostic presumption and to determine the most appropriate treatment.

Keywords: Sarcoidosis, Uveitis, ocular sarcoidosis, serum angiotensin converting enzyme.

El autor manifiesta no tener
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dr. Gustavo Budmann
Zabala 2463. 1426 CABA. Argentina.
Mail: info@uveitis.com.ar

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica inflamatoria no infecciosa multisistémica de causa desconocida que puede afectar pulmones, nódulos linfáticos, ojos, hígado y piel. La afectación ocular se ve en porcentajes muy variables, según las diferentes publicaciones y casi siempre con compromiso bilateral (1).

El compromiso ocular en la sarcoidosis alcanza el 80 % de los casos y con gran frecuencia es la primera manifestación de la enfermedad (2).

Las manifestaciones clínicas a nivel intraocular son de lo más diversas: uveítis anterior, vitreitis con formación de perlas vítreas o bancos de nieve, periflebitis, coroiditis multifocal, granuloma coroideo, escleritis, edema macular cistoideo. Tener una sospecha clínica es clave para alcanzar el diagnóstico de esta patología.

Es por la gran variedad de formas clínicas que, frente a un paciente con uveítis al cual no se le establece un diagnóstico presuntivo en las primeras consultas la investigación de la sarcoidosis siempre debe ser realizada en forma interdisciplinaria.

EPIDEMIOLOGÍA

Los cuadros de uveítis más severos y agudos se observan en la raza negra mientras los más crónicos y asintomáticos en los caucásicos (3). En un estudio sobre 84 pacientes con biopsia positiva para sarcoidosis pudo establecerse que la incidencia de la enfermedad en hombres es muy similar en los menores a 45 años que en los mayores, sin embargo, en las mujeres es mucho más frecuente cuando son mayores en edad (4). En este trabajo de Nagata y col. las mujeres fueron el 88,9 % y con un promedio de edad de 60 años (4). Los pacientes caucásicos además presentarían la enfermedad a un promedio de edad mayor que los no caucásicos. Las mujeres tienen una mayor probabilidad de desarrollar edema macular que lo varones (48 % vs. 14 %) (5). Esta complicación es considerada muy amenazante para la visión. La prevalencia del compromiso ocular en los pacientes con sarcoidosis es muy variable, desde un 10 % en Finlandia a más del 70 % en Japón (6). En un estudio realizado en Estados Unidos sobre 736 pacientes con biopsia probada para sarcoidosis, el 11,8 % de los casos presentaron compromiso ocular (7). Numerosas formas clínicas de sarcoidosis ocular han sido descritas, la uveítis ha sido la observada en 80 % de los casos con afectación de los ojos (8).

DIAGNÓSTICO, MANIFESTACIONES CLÍNICAS, ESTUDIOS DE SOPORTE

El *gold standard* en el diagnóstico definitivo de la sarcoidosis continúa siendo la comprobación por estudio citopatológico de tejido biopsiable, asociado a la exclusión de otras posibles causas como la tuberculosis. Sin embargo, este procedimiento, a nivel ocular, en los casos de uveítis, no es realizable debido a lo invasivo y potencialmente generador de la pérdida de la visión. No hay evidencia suficiente para sostener la utilidad de la biopsia conjuntival o de las glándulas lagrimales para el diagnóstico de certeza de sarcoidosis ocular, particularmente en los pacientes con uveítis (9).

Se considera que no hay un gold standard para el diagnóstico de los casos de uveítis por sarcoidosis. Actualmente consideramos los principios establecidos por el International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) del año 2009 realizado en Tokio, Japón (10):

- ✍ Precipitados endoteliales granulomatosos (acúmulos celulares en la superficie interna de la córnea)
- ✍ Nódulos en el iris y/o margen pupilar.
- ✍ Sinequias anteriores periféricas y/o nódulos en la malla trabecular.
- ✍ *Snowballs* (turbidez vítrea con formación de bolas de nieve o collar de perlas).
- ✍ Coroiditis multifocal periférica.
- ✍ Periflebitis segmentada y/o nodular (*candle wax dripping*).
- ✍ Macroaneurismas.
- ✍ Nódulos o granulomas del disco óptico o la coroides.
- ✍ Bilateralidad.

Y los estudios de soporte considerados para apoyar la presunción diagnóstica de sarcoidosis ocular en el IWOS de ese mismo año son (10):

- ✍ Anergia a la prueba cutánea de la PPD en pacientes previamente vacunados con la BCG o que tuvieran el antecedente de una PPD positiva.
- ✍ Aumento en el dosaje de la enzima convertidora de la angiotensina o de la lisozima séricas.
- ✍ Linfadenomegalias hiliares bilaterales en la radiografía o tomografía computada de tórax.
- ✍ Anomalías en las enzimas hepáticas: aumento de la fosfatasa alcalina a más de 3 veces el límite normal o aumento de 2 de ellas con valores superiores al doble del límite normal (TGP, TGO, LDH, fosfatasa alcalina o gamma GT).

El IWOS (10) clasifica a la sarcoidosis ocular en 4 tipos, a saber:

1. Sarcoidosis definitiva: biopsia positiva con uveítis compatible.

2. Sarcoidosis ocular presunta: clínica sugestiva asociada a linfadenopatía hiliar bilateral. Sin estudio citopatológico.
3. Sarcoidosis ocular probable: 3 signos clínicos sugestivos asociados a 2 de soporte. Sin estudios citopatológico realizado ni adenomegalias mediastinales.
4. Sarcoidosis ocular posible. Biopsia negativa asociada a 4 signos clínicos sugestivos con 2 elementos complementarios de soporte.

La forma clínica que se limita al compromiso únicamente del segmento anterior es la menos frecuente comparativamente a las formas de uveítis posterior, intermedia y panuveítis (11).

Una de las formas clínicas más altamente sugestiva de sarcoidosis es la coroiditis multifocal periférica, la cual puede asociarse a una uveítis anterior granulomatosa en el 30 % de los pacientes (12).

Jones propone adicionar la linfopenia como un factor predictivo de sarcoidosis ocular. En su trabajo muestra que la linfopenia ($<1,0 \times 10^9/L$) fue del 26,8 % en los casos de uveítis asociado a sarcoidosis y del 6,0 % en los casos de otras uveítis como Enfermedad de Behçet, Iridociclitis de Fuchs, asociadas al HLA B27, o uveítis intermedias. Un paciente con uveítis y linfopenia significativa tendría un riesgo de sarcoidosis del 31,6 % (13).

Actualmente se están replanteando los criterios de diagnóstico para sarcoidosis ocular establecidos en el IWOS debido que únicamente la presencia de adenomegalias mediastinales presenta una sensibilidad y especificidad alta entre los estudios de soporte.

La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se ha encontrado elevada en los diferentes estudios con valores que van desde el 57 % al 83 % en pacientes con sarcoidosis confirmada por estudio citopatológico de lesiones biopsiables. Un dosaje normal de la ECA no excluye el diagnóstico de sarcoidosis, especialmente en los casos de enfermedad ocular aislada y en pacientes que estén bajo tratamiento con corticoides sistémicos (14). El aumento de la ECA en los casos de presunta sarcoidosis ocular, es decir, clínica altamente sugestiva sin biopsia, los niveles de la ECA estarían elevados a niveles muy similares a la de los casos con biopsia comprobada, con más del 80 % de sensibilidad (15). Las enzimas hepáticas se presentaron aumentadas apenas en un 5 % de los pacientes en la serie de Acharya sobre 167 casos de sarcoidosis ocular que reunieron los criterios del IWOS (1). Jones sostiene también la falta de utilidad en el dosaje de las enzimas hepáticas para establecer la presunción diagnóstica de sarcoidosis ocular (16), sin embargo, otros autores muestran que el aumento de las enzimas hepáticas en casos de sarcoidosis crónica se presenta en un 24,4 %, siendo estos valores aún más altos si existe compromiso del hígado (17). Cabe destacar que en el trabajo de Acharya también se muestra una clara diferencia en el

porcentaje de resultados para la población japonesa respecto de la de otros países, siendo mucho más sensibles los estudios de soporte y los signos clínicos en el primer grupo, los japoneses presentaron en cerca del 90 % de los pacientes 3 o más signos clínicos del IWOS comparado con solamente 50 % de los pacientes del grupo de otros países (1). La sarcoidosis es frecuente en Japón, y los criterios del IWOS estarían influenciados fuertemente por la experiencia que se tiene con este grupo poblacional. Es por estos motivos que Acharya plantea que no tenemos hasta el momento un *gold standard* para el diagnóstico de sarcoidosis ocular. El estudio complementario con mayor sensibilidad es la investigación por radiografía de tórax o tomografía axial computada de tórax de la presencia de linfadenomegalias hiliares bilaterales (1).

Cuando Power presenta su estudio sobre la sensibilidad de la ECA muestra que la misma es del 73 %, pero que si la investigación se asocia a un centellograma con Galio la especificidad aumenta al 100 % dado que en todos los casos que presentaron biopsia positiva uno de los 2 estudios o ambos fueron positivos, comparado con solamente el 33 % en el grupo control (18). El centellograma con Galio presentó una muy alta sensibilidad, pero la especificidad fue baja, 95 % y 68 % respectivamente (19). Febvay en su estudio sobre 83 pacientes con biopsia probada para sarcoidosis obtuvo altos porcentajes de sensibilidad de la ECA y la lisozima sérica como así también a los estudios radiográficos. Una prueba enzimática asociada a una radiográfica identificó al 100 % de los pacientes, esto limitaría fuertemente la necesidad de los estudios invasivos únicamente para casos de necesidad muy determinada (5).

SEGUIMIENTO

En una reciente publicación de un grupo perteneciente a un hospital en Australia se plantea que la uveítis fue la primera manifestación de la sarcoidosis en un 78,8 % de los casos con uveítis por sarcoidosis, tanto los confirmados por biopsia como en cuadros de sarcoidosis ocular presunta. Se sugiere a partir de estos resultados que en los cuadros de uveítis sugestivos de sarcoidosis se mantenga la investigación, por lo menos, dentro de los 5 años a partir del diagnóstico del cuadro de inflamación intraocular (20). Ya Foster publicó en 1988 una serie de 8 casos en los cuales los cuadros de uveítis precedieron las manifestaciones sistémicas hasta en 4 años (21), y otros autores reportaron casos en los cuales las manifestaciones extraoculares ocurrieron hasta 11 años después de las oculares (22). Recientemente un estudio realizado en Francia sobre 83 pacientes con sarcoidosis probada por biopsia un 63 % de los pacientes se presentaron inicialmente con un cuadro de uveítis aislada (24).

CASO CLÍNICO

Presentamos un caso clínico con sospecha de sarcoidosis ocular con el objetivo de encuadrarlo dentro de algunos de los grupos establecidos por el IWOS utilizando los signos clínicos y estudios de soporte que plantean en el mismo.

Paciente de 17 años, género masculino, motivo de consulta visión borrosa en ambos ojos (AO) de una semana de evolución. Al examen se observa una agudeza visual mejor corregida (BCVA) en AO de 20/20 y la presencia de células en la cámara anterior de AO de 1+, sin manifestaciones en el polo posterior. Se encuadra en una uveítis anterior aguda bilateral y no granulomatosa. Se solicitan estudios para descartar: sífilis (*test treponémicos* y *no treponémicos*), tuberculosis, espondiloartropatías seronegativas (HLA B27), factores antinucleares, velocidad de sedimentación globular, proteína c reactiva, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA c y p), ECA, antistreptolisina O, hisopado de fauces y TAC de tórax. Todos los resultados fueron negativos. Luego de 2 meses de tratamiento tópico con acetato de prednisolona al 1 % se observa un marcado incremento de la actividad inflamatoria en el segmento anterior alcanzando 3+ de células en el humor acuoso, la aparición de sinequias posteriores y la presencia de 1+ de células en el vítreo anterior en AO. Se reitera el dosaje de la ECA, la cual en la primera medición era de 50 U/l y se decide iniciar tratamiento con 10 mg/semana de metotrexato (MTX) vía oral con el objetivo de poder ahorrar corticoides tópicos.

Pasados 2 meses y habiéndose cumplido 6 semanas de tratamiento con MTX el paciente continúa empeorando su cuadro de uveítis con la aparición de papilitis bilateral (figuras 1 y 2), lesiones coroideas multifocales en el polo posterior del ojo izquierdo (OI) y una lesión coroidea sobreelevada paramacular también en OI (figura 2), lo cual se asocia a una disminución de la agudeza visual de este ojo a 20/50 por la presencia de un edema macular cistoideo (EMC).

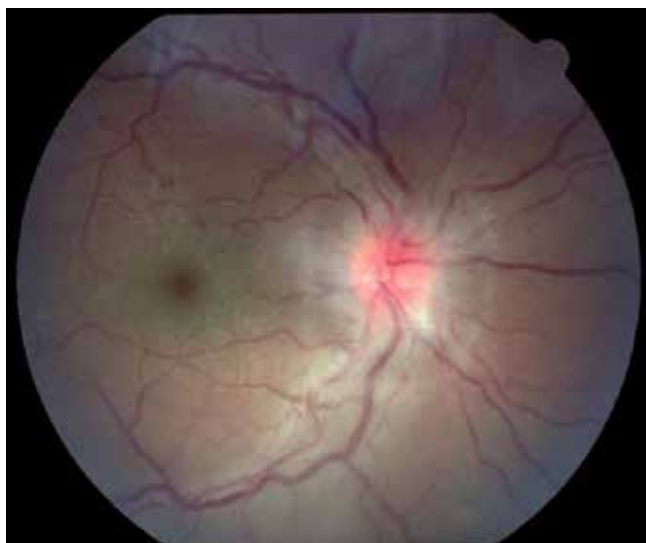


Figura 1. Papilitis OD



Figura 2. Papilitis OI y lesiones coroideas multifocales. Granuloma paracentral

El segundo dosaje de la ECA fue de 68,3 U/l, es decir, superior al primero. Dada la respuesta insuficiente al tratamiento, la disminución de la BCVA del OI, y la aparición del EMC, se aumenta la dosis de MTX a 20 mg/semana y se lo asocia a 1 mg/kg/día de prednisona oral. Se puede observar en la angiografía con fluoresceína la hiperfluorescencia de los discos y las lesiones hiperfluorescentes correspondientes a los focos de coroiditis (Figuras 3a y 3b).

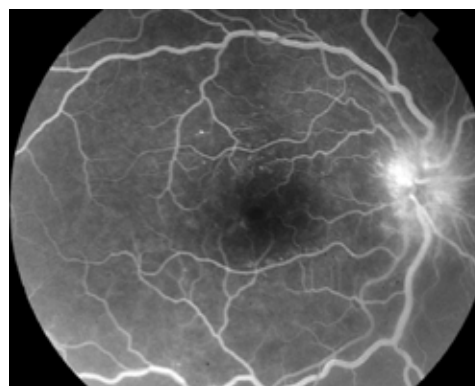


Figura 3a. Hiperfluorescencia del disco derecho.

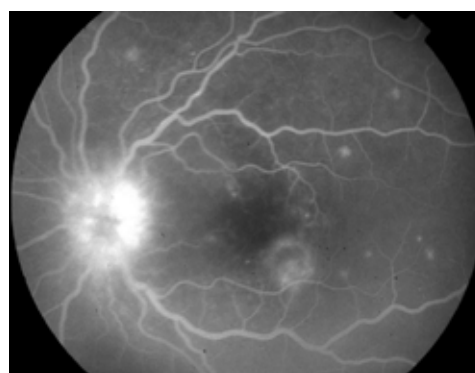


Figura 3b. Hiperfluorescencia del disco izquierdo y de las lesiones coroideas.

En la tomografía de coherencia óptica (OCT) podemos ver la imagen de domo que muestra el epitelio pigmentario de la retina a la altura del granuloma coroideo, los quistes intrarretinales y el edema peripapilar (Figura 4).

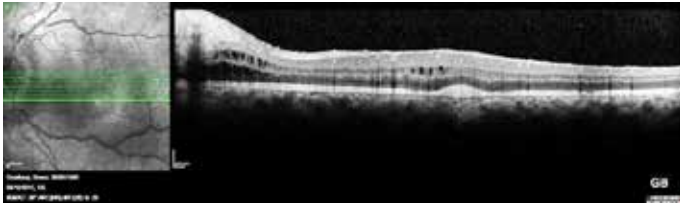


Figura 4. OCT OD: imagen de domo del epitelio pigmentario de la retina. Edema intrarretinal quístico. Edema para papilar.

Luego de 2 meses de tratamiento el paciente recupera la visión de 20/20 en el OI, se presenta con ausencia de células en la cámara anterior y en el vítreo, las lesiones coroides están cicatrizadas al igual que el granuloma paracentral del OI como puede percibirse en las figuras 5a y 5b y se observa la aparición de una coroiditis multifocal periférica también de aspecto cicatrizal (Figura 6). El nuevo dosaje de la ECA es ahora de 42 U/l.

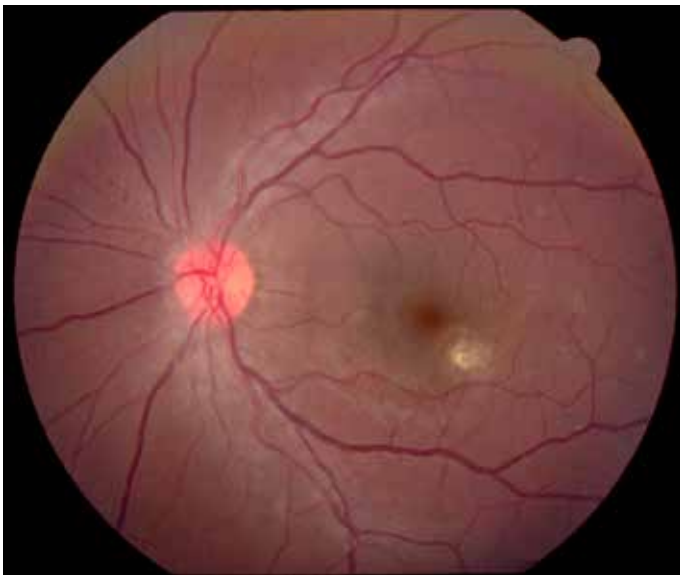


Figura 5a. OI. Granuloma cicatrizado. Focos coroides cicatrizados. Papila de aspecto y coloración normal.

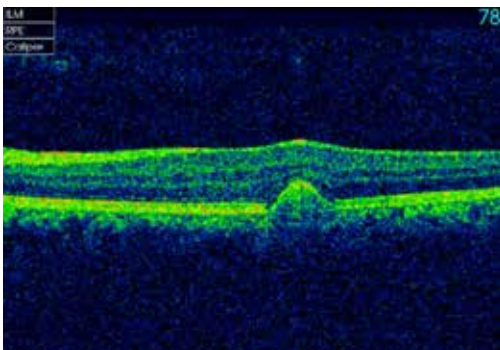


Figura 5b. OCT sobre elevación del epitelio pigmentario de la retina sin edema que sobre eleva también la línea de perfil anterior de la retina.



Figura 6. Lesiones cicatrizadas de coroiditis multifocal periféricas

En este paciente se estableció el diagnóstico de “sarcoidosis ocular probable” basado en los criterios del IWOS por presentar 3 o más signos clínicos sugestivos: papilitis, coroiditis multifocal periférica, granuloma coroideo, bilateralidad; 2 signos de soporte: anergia a la PPD y aumento de la ECA sérica; ausencia de adenomegalias mediastinales y falta de estudio por biopsia.

TRATAMIENTO DE LA UVEÍTIS POR SARCOIDOSIS

Choi y col. mostraron sobre 55 casos de sarcoidosis confirmada por estudio citopatológico que, los pacientes con manifestaciones oculares como primera expresión de la enfermedad requirieron con más frecuencia que el tratamiento sea sistémico e inmunomodulador comparado con los pacientes que presentaron como primera manifestación el compromiso pulmonar (55,6% los primeros y 19% los segundos) (25).

Cada vez con mayor frecuencia el tratamiento con corticoides intraoculares está más establecido. Es una vía de administración que permite llegar con la droga directamente al tejido comprometido y en concentraciones predecibles por un período de tiempo prolongado (26). Dos son los esquemas más utilizados en Argentina. Uno de ellos es la introducción de 2 a 4 mg de triamcinolona acetona en la cavidad vítrea mediante una inyección con aguja 27G vía pars plana. Este tratamiento lleva varias décadas en las cuales ha sido utilizado, especialmente para el tratamiento del EMC. Los efectos secundarios más frecuentes son el aumento de la presión intraocular (PIO) y la formación de cataratas.

En el caso del aumento de la PIO normalmente suele ser controlada con la utilización de drogas antiglauco-

matosas como timolol, dorzolamida y brimonidina; los derivados de las prostaglandinas estarían contraindicados por su potencial estímulo inflamatorio. Es raro que un paciente deba ser sometido a un procedimiento quirúrgico para el control de la PIO por la utilización de este tratamiento. El efecto terapéutico de estas inyecciones intraoculares usualmente va de 3 a 4 meses (26). Además, pudo demostrarse mayor velocidad en la reducción del edema macular con este tratamiento asociado al corticoide sistémico que con los corticoides sistémicos como monoterapia (27).

Otra alternativa es el implante intravítreo de dexametasona (0,7 mg Ozurdex) (Allergan, Riverside, CA, USA) que es un elemento biodegradable de liberación sostenida que fue aprobado por FDA para su utilización en uveítis intermedias y posteriores no infecciosas. Se introduce en la cavidad vítrea por la pars plana mediante un aplicador y libera medicación durante 6 meses.

La principal indicación en los casos de sarcoidosis es la aparición del EMC. Los trabajos que se refieren a la necesidad de repetir aplicaciones no están realizados sobre paciente que únicamente presentan este EMC asociado a sarcoidosis, por lo tanto, no podemos inferir con qué frecuencia los casos con sarcoidosis deben recibir las aplicaciones de los implantes de dexametasona. Pero en el grupo general de uveítis intermedias y posteriores no infecciosas se calcula que aproximadamente un 40 % recibe 2 aplicaciones anuales (28). Esta segunda alternativa es más beneficiosa que la primera por presentar mayor porcentaje de efectividad, pero, sus altos costos limitan su utilización.

El metotrexato ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la sarcoidosis ocular refractaria (23). También otros ahorradores de corticoides son efectivos en el control de la inflamación ocular en la sarcoidosis como azatioprina, micofenolato y ciclosporina (29,30).

Una conducta que resulta interesante a la hora de tratar el edema macular inflamatorio es la de iniciar en forma simultánea el tratamiento con corticoides periorbitales o intraoculares (triamcinolona acetona, dexametasona biodegradable), lo cual genera una rápida remisión de la

inflamación macular asociado con la inmunomodulación sistémica. De esta última veremos sus efectos terapéuticos luego de 2 a 3 meses cuando los corticoides depositados comenzarían a perder la efectividad. De esta manera podríamos sostener la remisión lograda con los corticoides locales, evitar el uso de estos en forma sistémica y prolongada, como también la repetición de las inyecciones o aplicaciones intraoculares.

La utilización de glucocorticoides y antimetabolitos logra generalmente el control de la mayoría de los casos de sarcoidosis. Para casos en los cuales estos esquemas no resultan suficientes o presentan efectos secundarios la utilización de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa1 ha mostrado ser de gran utilidad en el control de la inflamación, como el infliximab y el adalimumab, éste último aprobado por FDA para su utilización en uveítis posteriores, intermedias o panuveítis no infecciosas (31).

El panel de expertos recomienda a los agentes biológicos como segunda línea de tratamiento en los casos de uveítis posteriores o panuveítis no infecciosas que no han respondido satisfactoriamente al tratamiento con antimetabolitos o inhibidores de la calcineurina, y destacan preferentemente el uso del infliximab o adalimumab desaconsejando la utilización del etanercept (32).

Hasta el momento no existe un algoritmo estandarizado para la inmunomodulación en los casos de inflamación intraocular relacionado a la sarcoidosis, como tampoco para otro tipo de uveítis crónicas no infecciosas.

La forma ocular de la sarcoidosis es siempre un desafío diagnóstico debido a la gran cantidad de formas clínicas en las cuales puede presentarse. Si bien la corticoterapia es la primera línea de tratamiento para lograr una rápida remisión de la actividad inflamatoria, actualmente la utilización de los ahorradores de corticoides los proponemos instalar a la brevedad posible debido al curso crónico que presentan estos casos de uveítis, y es por ello por lo cual el manejo interdisciplinario debe siempre proponerse frente a estos cuadros clínicos. Actualmente la aparición de los agentes biológicos y la difusión de los tratamientos con corticoides intraoculares aumentan las posibilidades de controlar estos casos y evitar la pérdida de la agudeza visual.

BIBLIOGRAFÍA

- Acharya NR, Browne EN, Rao N, Mochizuki M; International Ocular Sarcoidosis Working Group. Distinguishing Features of Ocular Sarcoidosis in an International Cohort of Uveitis Patients. *Ophthalmology* 2018; 125(1):119-126.
- Yang SJ, Salek S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23:458-467.
- Rybicki BA1, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997, Feb 1;145(3):234-41.
- Nagata K, Maruyama K, Sugita S, et al. Age differences in sarcoidosis patients with posterior ocular lesions. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014; 22:257-262.
- Febvay C, Kodjikian L, Maucourt-Boulch D, Perard L, Iwaz J, Jamilloux Y, Broussolle C, Burillon C, Seve P. Clinical features and diagnostic evaluation of 83 biopsy-proven sarcoid uveitis cases. *Br J Ophthalmol* 2015;99(10):1372-6.
- Pietinalho A, Ohmichi M, Löfroos AB, Hiraga Y, Selroos O. The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:158-166.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;64:1885-1889.
- Cunningham ET, Lowder CY, MD, Miserocchi E, Thorne JE, Zierhut M. Sarcoid Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(4):253-256.
- Bui KM, García González JM, Patel SS, et al. Directed conjunctival biopsy and impact of histologic sectioning methodology on the diagnosis of ocular sarcoidosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2014;4:8.
- Herbert CP, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009, 17:160-169.
- Cunningham Jr ET, Hubbard LD, Danis RP, Holland GN. Proportionate topographic areas of retinal zones 1, 2, and 3 for use in describing infectious retinitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1507-1508.
- Abad S1, Meyssonier V, Allali J, Gouya H, Giraudet AL, Monnet D, Parc C, Tenenbaum F, Alberini JL, Grabar S, Pesce F, Rollet F, Sicard D, Dhote R, Blanche P, Brézin AP. Association of peripheral multifocal choroiditis with sarcoidosis: a study of thirty-seven patients. *Arthritis Rheum* 2004;51(6):974-82.
- Jones NP, Tzierkezou L, Patton N. Lymphopenia as a predictor of sarcoidosis in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016, 100:1393-1396.
- Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:110-116.
- Stavrou P1, Linton S, Young DW, Murray PI. Clinical diagnosis of ocular sarcoidosis. *Eye* 1997, 11:365-70.
- Jones NP. Liver function testing is not useful in the diagnosis of sarcoidosis in patients presenting with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;1-5.
- Cremers J1, Drent M, Driessen A, Nieman F, Wijnen P, Baughman R, Koek G. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(1):17-24.
- Power WJ1, Neves RA, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. The value of combined serum angiotensin-converting enzyme and gallium scan in diagnosing ocular sarcoidosis. *Ophthalmology* 1995;102(12):2007-11.
- Köhn H, Klech H, Mostbeck A, et al. 67Ga scanning for assessment of disease activity and therapy decisions in pulmonary sarcoidosis in comparison to chest radiography, serum ACE and blood T-lymphocytes. *Eur J Nucl Med* 1982;7:413-416.
- Ma S, Rogers LS, Hall AJ, Hodgson L, Brennan, J, Stawell R, Lim LL. Sarcoidosis related uveitis: clinical presentation, disease course and rates of systemic disease progression after uveitis diagnosis. *Am J Ophthalmol* 2018 sep 20. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.013.
- Foster S, et al. Ocular manifestations of sarcoidosis preceding systemic manifestations, in 371 Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders 1988, Elsevier: Amsterdam. p. 177-181. 372.
- Rizzato G, Angi M, Fraioli P, Montemurro L, et al. Uveitis as a presenting feature of chronic 373 sarcoidosis. *Eur Respir J* 1996;9(6):1201-1205.
- Dev S, McCallum RM, JaVe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111-8.
- Rochepeau C, Jamilloux Y, Kerever S, et al. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016;101(7):856-861.
- Choi SY, Lee JH, Won JY, Shin JA, Park YH. Ocular Manifestations of Biopsy-Proven Pulmonary Sarcoidosis in Korea. *J Ophthalmol* 2018 feb 11:1-6.
- Matsou A, Tsaousis KT. Management of chronic ocular sarcoidosis: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol* 2018, 19;12:519-532.
- Shin JY, Yu HG. Intravitreal Triamcinolone Injection for Uveitic Macular Edema: A Randomized Clinical Study. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23(6):430-6.
- Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, Mohammed Q, Ross AH, Barker C, Fonollosa A, Artaraz J, Pelegrin L, Adan A, Lee RW, Dick AD, Sallam A. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol* 2014;158(6):1136-1145.
- Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009, 148:500.
- Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121:1863-1870.
- Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016; 12:817-825.
- Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014, 121(3).

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Lupus eritematoso tímido.

Recibido 01/11/2018

Aceptado 23/11/2018

Lupus eritematoso tímido: consideraciones a propósito de un caso

Lupus erythematosus tumidus: considerations regarding a case

Carolina Meaggia, Giselle E. Vázquez, Miriam Saposnik, Javier G. Ubogui

Psoriahue Medicina Interdisciplinaria

Carolina Meaggia

Dermatóloga
carolitamg@gmail.com

Giselle E. Vázquez

Dermatóloga
giselle.vazquez@gmail.com

Miriam Saposnik

Dermatóloga
miriamsaposnik@gmail.com

Javier Ubogui

Dermatólogo. Director Médico
javierubogui@gmail.com

Resumen

Actualmente se incluye al lupus eritematoso tímido como una variante del lupus eritematoso cutáneo crónico, siendo este último un criterio de lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, presenta una clínica e histopatología particulares que lo diferencia de las formas "clásicas" de lupus eritematoso cutáneo crónico. Su prevalencia es mayor en mujeres con un promedio de aparición a los 40 años. Clínicamente, se manifiesta por la aparición de placas eritemato-edematosas generalmente asintomáticas en zonas fotoexpuestas. Pueden ser autorresolutivas, sin dejar cicatriz, con tendencia a la recidiva en el mismo sitio ante la reexposición solar en el 70 % en los casos, incluso con luz visible. Con respecto a la histopatología, si bien se describe con ausencia de las alteraciones epidérmicas propias del lupus, existen una cantidad de casos que sí las muestran de forma leve, así como también la presencia de degeneración vacuolar en la membrana basal. La clave, es la presencia de aumento del depósito intersticial de mucina dérmica. Se caracteriza por la buena y rápida respuesta a los antipalúdicos, siendo éstos la primera línea de tratamiento, junto con los corticoides tópicos e inhibidores de calcineurina tópicos.

Palabras claves: lupus eritematoso tímido, lupus eritematoso cutáneo crónico, fotosensibilidad, antipalúdicos.

Abstract

Currently, lupus erythematosus tumidus is included as a variant of chronic cutaneous lupus erythematosus being the last one a criteria of systemic lupus erythematosus. However, it presents a particular clinic and histopathology that differentiates it from the "classic" forms of chronic cutaneous lupus erythematosus. Its prevalence is higher in women with an average appearance at the 4th decade. It is characterized by the appearance of erythematous edematous plaques usually asymptomatic in photoexposed areas. They can resolve spontaneously, without leaving scar, with tendency to relapse in the same place with solar reexposure in the 70% of cases, even with visible light. Regarding histopathology, although it is described with the absence of epidermal alterations typical of lupus, there are a number of cases that show them mildly, as well as the presence of vacuolar degeneration in the basal membrane. The key is the presence of increased interstitial dermal mucin. It has an excellent and fast response to antimalarials, being these the first line of treatment, as well as topical corticoids and topical inhibitors of calcineurin.

Keywords: lupus erythematosus tumidus, chronic cutaneous lupus erythematosus, photosensitivity, antimalarials.

Los autores no poseen conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Carolina Meaggia
Bulnes 1937 - 2° A
C1425DKG CABA. Argentina
TE: 54.11.4823-8755
Mail: carolitamg@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Fue en 1930, cuando Gougerot y Bournier (1) describieron los primeros casos de esta entidad, caracterizada por la presencia de placas eritemato urticarianas en zonas fotoexpuestas. A partir de allí se han descrito pocos casos, considerada como una entidad rara, incluso subdiagnosticada.

Ciertos autores cuestionan el origen "lúpico" del lupus eritematoso tímido (LET), considerándola una fotodermatosis fuera del espectro del lupus eritematoso cutáneo, basándose en la ausencia de manifestaciones sistémicas, autoanticuerpos y en la histopatología de una dermatitis de interfase (2). Sin embargo, existe evidencia en la literatura para considerar al LET un auténtico lupus y no una entidad aparte. Se ha visto que una gran proporción de casos presentan una dermatitis de interfase. Además, la ausencia de anticuerpos y manifestaciones de lupus eritematoso sistémico (LES) se dan también en lupus eritematoso discorde (LED) y cabe destacar que la asociación de lesiones de LET y LED en un mismo paciente, demuestra que ambas entidades forman parte del mismo espectro de una misma enfermedad (2),

En la última década varios autores han hecho el esfuerzo de clasificarla y se la ha considerado como un subtipo de lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) con características particulares.

Según los últimos criterios del Systemic Lupus International Collaborating Collage (SLICC) del 2012, validados por el Colegio Americano de Reumatología (2), se incluye al LET como una variante del LECC, siendo éste un criterio de LES.

CASO CLINICO

Paciente femenina, de 31 años, oriunda de Colombia. Presenta como antecedentes personales una tiroidectomía total por carcinoma papilar de tiroides (2014). Consulta por una dermatosis

en rostro, recurrente, de tres meses de evolución, relacionados con sus viajes a Colombia. Al examen físico presenta en mejillas y frente, pequeñas placas eritematovioláceas, edematosas, de bordes sobreelevados, asintomáticas (Figuras 1-3).

Con la clínica y su antecedente de fotoexposición, se plantea como diagnósticos diferenciales: una infiltración linfocítica de Jessner, un lupus



Figura 1. Pequeñas placas eritematovioláceas, bordes sobreelevados, levemente.



Figura 2. Pequeñas placas eritematovioláceas, bordes sobre-elevados, levemente infiltradas.



Figura 3. Pequeñas placas eritematovioláceas, bordes sobreelevados, levemente.

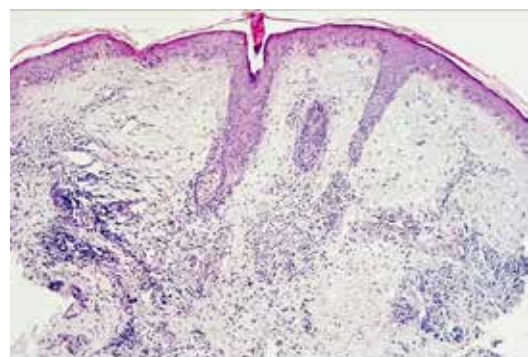


Figura 4. H-E 40 x: epidermis: ortoqueratosis, leve atrofia; dermis: densos infiltrados inflamatorios perifoliculares y perianexiales, aumento de sustancia basófila intersticial.

eritematoso túbido y una erupción polimorfa lumínica. Se solicita una biopsia de piel para histopatología donde se observa con tinción de H-E a 40x (figura 4) epidermis con ortoqueratosis y leve atrofia, sin signos de interfase, dermis superficial y profunda con densos infiltrados linfocitarios de disposición perivascular y perifolicular que a 100 x (figura 5) se observan linfocitos y aumento de la sustancia basófila intersticial. Se solicita laboratorio con hemograma, función renal, sedimento urinario, eritrosedimentación normal, collagenograma (anticuerpos antinucleares, anti-ADN nativo, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, C3, C4) normal y campimetría normal. Se arriba al diagnóstico de LET por lo que se inicia tratamiento con tacrolimus 0,1 % tópico, hidroxyclorequina 200mg/día y fotoprotección estricta con resolución total de las lesiones a los 2 meses de tratamiento (Figuras 6-8).

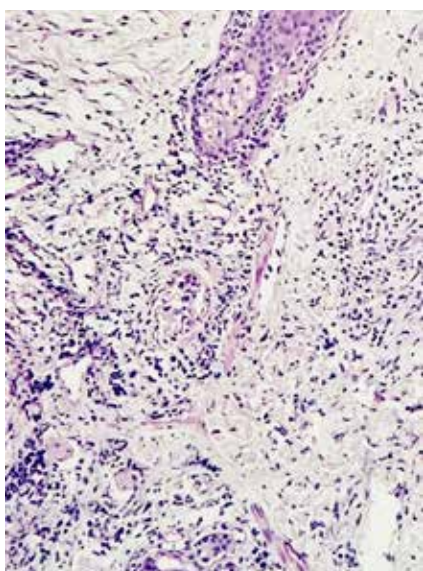


Figura 5. H-E 100x: infiltrados linfocitarios perifoliculares y perianexiales.



Figura 6. Resolución *ad integrum* de lesiones.



Figura 7. Resolución *ad integrum* de lesiones.

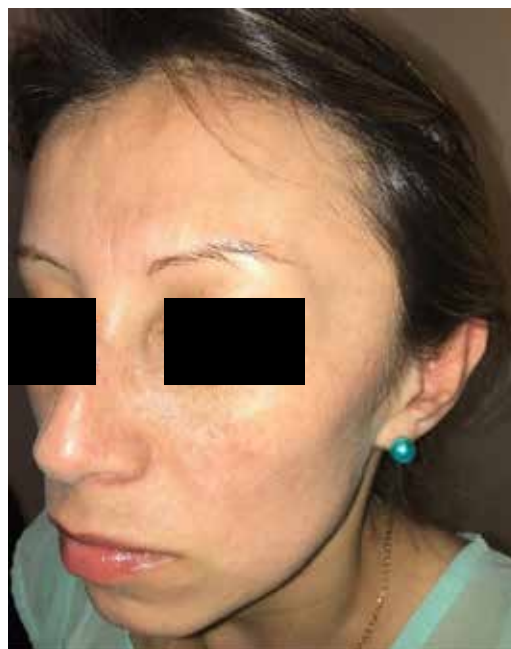


Figura 8. Resolución *ad integrum* de lesiones.

CLÍNICA

El LET se caracteriza por la aparición de pápulas, placas o lesiones anulares (3) eritematoedematosas generalmente asintomáticas en zonas fotoexpuestas (cara, cuello y escote). Tienden a aparecer en forma de brotes principalmente en primavera o verano ante la exposición a radiación UV. Algunos casos presentan auto resolución de las lesiones (4), sin dejar cicatriz, atrofia o hipopigmentación (a diferencia de otros tipos de LECC) (5) y con tendencia a la recidiva en el mismo sitio ante la reexposición en el

70 % de los casos (4), incluso con luz visible (3). Las lesiones tienen un período de latencia, entre 24 h y semanas (6,7). Su fotosensibilidad no está documentada en todos los pacientes, posiblemente por el periodo de latencia anteriormente mencionado (8).

Kuhn *et al.* realizaron un estudio de fototest a 60 pacientes con LET y revelaron las lesiones en el 72 % de los casos. Cerca del 50 % reaccionaron a UVA, 50 % a UVB y el 63 % a ambos UVA y UVB. En algunos casos las lesiones aparecieron luego de 4 semanas de realizado el fototest (9). Resultados similares se observaron en un estudio de Sanders *et al.* de 100 pacientes con lupus eritematoso (10).

Los rasgos que diferencian las lesiones del LET de las demás formas de LECC son la ausencia de descamación, de tapones foliculares y de atrofia. Es importante tener en cuenta el curso que siguen las lesiones tras la fotoexposición, ya que permite diferenciar al LET de la erupción polimorfa lumínica (3).

Están descriptos más de 250 casos, y hasta la fecha no hay estudios que aporten datos suficientes acerca de su incidencia o prevalencia, si bien se considera que tiene una tendencia a ser mayor en el sexo femenino con edad de aparición promedio de 40 años (3). Se han descriptos casos en niños, los cuales demostraron mismas características que los adultos (11).

DIAGNÓSTICO

No existen criterios clínicos y/o histopatológicos definidos para el diagnóstico de esta entidad. En el año 2000, Kuhn *et al.* publicaron un artículo en el cual analizaron 40 casos de LET y caracterizaron las manifestaciones clínicas e histológicas (12).

A nivel histológico se observa un infiltrado linfocítico perianexial y perivascular, depósito de mucina intersticial. La epidermis suele estar conservada, aunque puede presentar cambios mínimos o focales, entre ellos, atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de la capa basal, taponamiento folicular, hiperqueratosis y/o engrosamiento de la membrana basal (8).

En la inmunohistoquímica se detecta una predominancia de linfocitos CD4 sobre CD8, en una proporción 3:1 (13).

A diferencia de otras formas de lupus cutáneo, la inmunofluorescencia directa no suele mostrar depósitos significativos de inmunoglobulinas ni complemento en la membrana basal (3). El laboratorio suele ser negativo para anticuerpos de lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, pacientes con LET generalizado pueden presentar FAN positivo (4). Cabe aclarar que es importante el seguimiento de los pacientes con LET ya que en un porcentaje pueden evolucionar a una forma sistémica.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico diferencial del LET debe realizarse principalmente con tres entidades:

- ✎ La infiltración linfocitaria de Jessner, entidad controversial, ya que ciertos autores la consideran como una variante dentro del espectro del LET, de características benignas que se describió por primera vez en 1953. Afecta más frecuentemente a hombres en la quinta década y su etiología es desconocida. Se expresa clínicamente como lesiones papulonodulares, eritematosas, levemente induradas, que afectan zonas fotoexpuestas. Persisten durante varios meses y resuelven sin dejar cicatriz. En la histología se observa un infiltrado denso perivascular y en ocasiones perianexial, a predominio linfocitario en dermis superficial y profunda, la epidermis puede ser normal o presentar leve acantosis e hiperqueratosis, pero, a diferencia del LET, no se observa depósito intersticial de mucina (14).
- ✎ Otro de los diagnósticos diferenciales para tener en cuenta es la erupción polimorfa lumínica. Es la fotodermatosis más frecuente, con una prevalencia de hasta 20 %. Fue descrita por primera vez en 1942 bajo el nombre de "prurigo estivalis". Se cree que esta patología es una reacción de hipersensibilidad retardada a un antígeno endógeno que se expresa tras la exposición solar. Clínicamente se caracteriza por la aparición de prurito, eritema, pápulas, placas o vesículas en áreas fotoexpuestas. La erupción aparece minutos u horas después de la exposición solar y suele resolver en un período de 7 a 10 días si la persona evita la exposición solar. En la histopatología se puede hallar microvesículas espongióticas, alteraciones vacuolares de las células, degeneración linfoefectiva a nivel de la unión dermoepidérmica, edema subepidérmico, infiltrado linfocítico perivascular en dermis superficial y profunda, sin depósito de mucina (15). En la inmunohistoquímica, el infiltrado es predominantemente CD8 (13).
- ✎ Por último, la mucinosis eritematosa reticular es una forma rara de mucinosis cutánea que empeora luego de la exposición solar. Afecta a mujeres de mediana edad y las lesiones suelen ser máculas y pápulas eritematosas, que coalescen en patrones reticulados en línea media de torso. Histológicamente se asocia a un infiltrado linfocítico leve con extensión perivascular y depósito de mucina en dermis superior y media, siendo más prominente alrededor del infiltrado y apéndices. En la inmunofluorescencia directa presenta depósito de IgM en la membrana basal (16).

TRATAMIENTO

El tratamiento del LET se basa en fotoprotección estricta, corticoides tópicos o inhibidores de calcineurina tópicos asociados o no a antipalúdicos. Suele tener una rápida y buena

respuesta a los antipalúdicos siendo éstos la primera línea de tratamiento, juntos con los anteriormente mencionados. La dosis comúnmente utilizada de hidroxicloroquina es de 200 a 400mg/día. Si bien la refractariedad a los antimaláricos es rara, otras opciones de tratamiento son metotrexato 7,5 a 25 mg/semana, micofenolato mofetilo 1 a 3 g/día o talidomida 50 a 100mg/día (17).

En el trabajo publicado por Kuhn, un 45 % de los pacientes respondieron a los corticoides tópicos. Aquellos que fallaron fueron tratados con fosfato de cloroquina en dosis de 3,5 a 4,0 mg/kg/d con resolución completa de las lesiones luego de 4 a 6 semanas en la mayoría de los casos. Un 8 % recibió sulfato de hidroxicloroquina en dosis de 6,0 a 6,5mg/kg/d, con buena respuesta (12).

Choonhakarn *et al.* (4) en su artículo publicó el uso de metotrexato 7,5 a 10 mg/semana asociados a corticoides sistémicos 10 a 30 mg/d en 3 pacientes que no respondieron a la cloroquina, con resolución total de las lesiones.

CONCLUSIONES

El interés de esta revisión radica en presentar el caso de una paciente con LET, variante poco prevalente de LECC. Destacar sus características clínicas distintas a las del resto de las formas de LECC, y sus particularidades histopatológicas, tal como la ausencia de alteraciones epidérmicas y el aumento del depósito de mucina dérmica. Finalmente, recordar que su presencia obliga al seguimiento clínico y laboratorio periódico para descartar su asociación con LES.

BIBLIOGRAFIA

1. Gougerot H, Burnier R, Lupus érythémateux "tumidus". Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1930;37:1291-2.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677-86.
3. Rodríguez-Carnucho C, Bielsa I, Lupus eritematoso túmido, una entidad en pro-ceso de definición, Actas Dermosifiliogr 2011;102:668-74.
4. Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J, Lupus erythematosus tumidus. Int J Dermatol 2004, 43: 815-18.
5. Pinheiro Bousquet Muyaert B, Braga Esteves E, Ozores Michalany A, Backsman Braga B, et al, Lupus tumidus: a report of two cases. An Bras Dermatol 2016; 91:87-89.
6. Cozzani E, Christana K, Rongioletti F, et al, Lupus erithematosus tumidus: clinical, histopathological and serological aspects and therapy response of 21 patients. Eur J Dermatol 2010; 20: 797-801.
7. Bakardzhiev I, Chokoeva AA, Krasnaliev I, et al, Unilateral unique Lupus tumidus: pathogenetic mystery and diagnostic problema; Wien Med Wochenschr. 016;166:250-253.
8. Vieira V, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Martínez W & Fonseca E. (2006). Lupus erythematosus tumidus: a series of 26 cases. Int J Dermatol,45:512-517.
9. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, et al. Phototesting in lupus erythematosus tumidus – review of 60 patients. Photochem Photobiol 2001; 73:532-536.
10. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, et al. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged photo test protocol. Br J Dermatol 2003;149:131-37.
11. Sonntag M, Lehmann P, Megahed M, Ruzicka T, Kuhn A. Lupus erythematosus tumidus in childhood. Report of 3 patients. Dermatology. 2003;207:188-92.
12. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases, Arch dermatol, 2000;136:1033-41.
13. Alexiades-Armenakas MR, Baldassano M, Bince B, Werth V, Bystryn JC, Kamino H, Franks Jr AG, Tumid lupus erythematosus: criteria for classification with immuno-histochemical analysis, Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2003;49:494-500.
14. Ardanaz MF, Gómez MA, Campitelli R, Urquijo PS, Mela ML, Infiltración linfocítica de Jessner-Kanof. A propósito de un caso, Dermatología Argentina, 2014;19:428-30.
15. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Polymorphous light eruption: clinic aspects and pathogenesis. Dermatol clin, 2014;32:315-34.
16. Thareja S, Paghdal K, Lie, MH, Fenske NA. Reticular erythematous mucinosis—a review, Int J Dermatol, 2012;51:903-09.
17. Saleh D, Crane JS, Tumid Lupus Erythematosus [updated 2018 Feb 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482415/>

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Síndromes autoinflamatorios.

Enfermedad autoinmune: Síndromes periódicos asociados a criopirina.

Recibido 25/10/2018

Aceptado 15/11/2018

Síndromes periódicos asociados a criopirina. Caso clínico

Cryopyrin-associated periodic syndromes. Clinical case

Cristina G. Battagliotti¹, María M.G. Oneglia²

Hospital de Niños

Dr. Orlando Alassia.

Mendoza 4151. 3000 Santa Fe.
Provincia de Santa Fe. Argentina.

Cristina G. Battagliotti

Jefa de Reumatología
cristinabattagliotti@yahoo.com.ar

María M.G. Oneglia

Médica residente de segundo año.
macarena.onegla@hotmail.com.ar

Resumen

Introducción: los síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS), abarcan un espectro de trastornos hereditarios que incluye tres entidades clínicas diferentes siendo el más grave el síndrome CINCA / NOMID (enfermedad autoinflamatoria sistémica de inicio neonatal); el de gravedad intermedia el síndrome de Muckle-Wells, y el más leve el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío. Pertenecen a las enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por fiebre periódica e inflamación a las que se agrega urticaria, conjuntivitis, en las formas más severas síntomas osteoarticulares y del sistema nervioso. Sin tratamiento pueden progresar a amiloidosis y sordera. Los estudios genéticos identifican la mutación del gen NLRP3. El tratamiento específico, anti interleuquina 1, permite reducir el daño.

Objetivo: describir un caso clínico con esta enfermedad.

Caso clínico: niña de 9 años sin antecedentes familiares que consulta por artralgias de tobillos. Con antecedentes personales de múltiples internaciones por cuadros inflamatorios de fiebre, aumento de los reactantes de fase aguda, síntomas osteoarticulares, a los que agrega papiledema, hipertensión endocraneana y sordera neurosensorial progresiva. Refería fiebre, rash y conjuntivitis episódicas desde la época neonatal.

Conclusión: interesa el conocimiento de esta enfermedad ya que el tratamiento mejora la calidad de vida, evitando las complicaciones a largo plazo.

Palabras claves: criopirina, CAPS, síndrome febril periódico, niños.

Abstract

Introduction: The cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) is a hereditary disease, comprising three clinically disorders: more severe CINCA (chronic, infantile, neurologic, cutaneous and articular) also known as NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease), of intermediate severity, Muckle Wells Syndrome (MWS) and less severe, the Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS). These are autoinflammatory diseases characterized by periodic fever and systemic inflammation with conjunctivitis, osteoarticular symptoms, and neurological features. Without treatment can progress to amyloidosis and deafness. All disorders are associated with mutation of the NLRP3 gene. Anti-interleukin 1 therapy allows to reduce the damage.

Objective: To describe a clinical case.

Clinical case: A 9 year old girl, referred to our hospital for arthralgia of ankle that manifested as a recurrent skin rash with fever episodes and conjunctivitis, intracranial hypertension with papilledema and progressive sensorineural deafness. The patient had no family history genetic analysis revealed a mutation of the NLRP3 gene.

Conclusion: The level of suspicion is important, since the treatment improves the quality of life, avoiding long-term complications.

Keywords: cryopyrin, CAPS, periodic fever syndrome, children.

Ninguno de los autores tiene
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Cristina Battagliotti
Mendoza 4151. 3000 Santa Fe.
Pcia. de Santa Fe. Argentina.
TE: 54 342 4505900
Mail: cristinabattagliotti@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

Los síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS), abarcan un espectro de trastornos hereditarios que incluye tres entidades clínicas: el síndrome CINCA (chronic, infantile, neurologic, cutaneous and articular), también conocido como NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease); el síndrome de Muckle-Wells (MWS), y el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS, familial cold induced autoinflammatory syndrome). Las tres enfermedades tienen una gravedad diferente, el FCAS es el trastorno más leve, el CINCA /NOMID es el más grave y los pacientes con MWS tienen una gravedad intermedia (1-2).

Los CAPS son trastornos poco frecuentes, afectan aproximadamente a 1 o 2 personas por millón (1-2).

Se producen a consecuencia de una alteración en un gen llamado NLRP3 anteriormente conocido como CIAS1 que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1q44) en el exón 3 el cual codifica la proteína NLRP3 o criopirina, una proteína del inflamasoma que detecta varios componentes microbianos y "señales de peligro" endógenas o DAMP. El inflamasoma es un complejo citosólico, proteico y dinámico que contiene caspasas proinflamatorias (caspasa-1, caspasa-5), proteínas acopladoras (ASC, Cardinal) y miembros de la subfamilia NALP de los receptores de tipo NLR, a la cual pertenece la criopirina. Las mutaciones en el gen NLRP3 darán lugar a una criopirina hiperfuncionante y a un complejo criopirina-inflamasoma con una actividad funcional incrementada, que ocasionará el aumento de la actividad de la caspasa-1 y la producción en exceso de algunas citoquinas como la IL-1 β , IL-18 y IL-33 (3-6).

Se definieron tres síndromes diferentes basándose en sus características clínicas (Tabla 1), pero existe una importante

heterogeneidad clínica, representando un continuo de fenotipos. Diferentes cuadros de solapamiento dificultan la clasificación de algunos de estos pacientes (3).

Los CAPS son hereditarios como enfermedad autosómica dominante por lo tanto uno de los progenitores está afectado. Pero pueden producirse mutaciones de novo (nuevas). En un 30% de los pacientes con CINCA /NOMID no se ha encontrado ninguna mutación. Los factores genéticos y ambientales adicionales también podrían modular la gravedad y los síntomas de la enfermedad (5-7).

OBJETIVO

Presentar un caso clínico, con características de superposición de CINCA y MWS sin antecedentes familiares, portador de una mutación en el gen NLRP3, planteándose las dificultades diagnósticas.

CASO CLÍNICO

Niña de 9 años que es derivada al consultorio de Reumatología para completar los estudios por artralgias presentando hipoacusia neurosensorial moderada. No posee antecedentes patológicos familiares. Nació a término, con peso adecuado para la edad gestacional. Presenta leve retardo del crecimiento y desarrollo.

Como antecedentes personales, a los 18 días de vida se interna en Neonatología con diagnóstico de neumonía multifocal y sepsis a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Recibe antibióticos parenterales 6 días y es dada de alta. La ecografía abdominal revela litiasis vesicular. A los 2 meses realiza colecistectomía. La anatomía patológica muestra inflamación vesicular crónica.

TABLA 1. Síndromes periódicos asociados a criopirina

	NOMID/CINCA	MWS	FCU-FCAS
MIM	MIM 607115	MIM 191900	MIM 120100
Patrón de herencia	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Gen	CIAS 1-PYPAF1- NLRP3	CIAS 1-PYPAF1- NLRP3	CIAS 1-PYPAF1- NLRP3
Locus	1q44	1q44	1q44
Proteína	Criopirina	Criopirina	Criopirina
Inicio síntomas	Neonatal	Primera-segunda década	Inferior a 6 meses
Duración	Variable	2-3 días, hasta una semana	De horas a 1 día
Síntomas predominantes durante los episodios			
Fiebre	Si	Si	Si
Dolor abdominal	Hepatomegalia-esplenomegalia	Si	No
Afección Articular	Hipercrecimiento metafisario-epifisario	Artralgias frecuentes. Posible poliartritis; no destructiva	Artralgias
Afección muscular	Contracturas musculares	No	Mialgia ocasional
Afección cutánea	Lesiones urticariformes independientemente del frío	Rash urticariforme independiente del frío	Lesiones urticariformes inducidas por el frío
Otras serositis	Meningitis crónica aséptica	No	No
Afección ocular	Papiledema con posible pérdida de la visión. Uveítis	Conjuntivitis. Ocasional afectación del nervio óptico.	Conjuntivitis
Linfadenopatías	Poco frecuente	Poco frecuente	No

A los 3 meses se interna por dolor, fiebre y tumefacción en miembro superior derecho con impotencia funcional que resuelve en 48 horas. Tenía GB: 16.600 (42/58); Hto 27,5%, Hb 9 gr/dl, plaquetas 387.000, PCR 59, 6 mg/dl, VSG >120 mm. Al inicio recibe tratamiento antibiótico. Presenta radiografías óseas y resonancia magnética de miembros sin alteraciones con desaparición de los síntomas a los pocos días de ingreso. Se sospecha maltrato infantil, fondo de ojo normal. Tiene episodios de otitis media aguda de tratamiento ambulatorio.

A los 6 años se interna por coxalgia, fiebre. Laboratorio GB 32.700 (42/58), Hto 26,2% Hb 8,5 gr/dl plaquetas 387.000 VSG 120mm. Tratada con antibiótico con mejoría clínica a los pocos días de ingreso. Se sospecha artritis idiopática juvenil variedad sistémica porque refería episodios reiterados de *rash* y fiebre intermitente. El factor reumatoideo, FAN, ferritina sérica y anti péptidos citrulinados negativos. Oftalmología informa borramiento de ambas máculas. No vuelve a control.

Meses más tarde se interna por cefalea y visión borrosa. Presenta edema bilateral de papila. Se realiza punción lumbar constatando aumento de la presión intracraneal, el LCR tiene aumento de elementos a predominio de mononucleares con cultivos negativos. Los estudios por imágenes son normales. Recibe punciones diarias corticoides y resuelve el cuadro clínico. Diagnóstico de pseudotumor cerebral.

En el control auditivo la audiometría revela hipoacusia mixta neurosensorial bilateral con mayor afección del oído derecho, se le indica audífono.

Reumatología solicita los estudios genéticos para CAPS que informa una variante heterocigota cambio missense con baja frecuencia poblacional en el gen NLRP3 (OMIM: 606416 p.Glu 690 LyS).

DISCUSION

La paciente de 9 años presenta los síntomas desde el período neonatal sin antecedentes familiares. Fue internada en diferentes ocasiones por cuadros inflamatorios reiterados siendo la consulta articular y sus antecedentes personales los que llevaron a la sospecha diagnóstica.

Alrededor de dos tercios de los pacientes con CINCA presentarían artralgias o artritis transitorias durante los brotes, mientras que un tercio puede presentar una artropatía grave discapacitante. Se produce por un exceso de crecimiento del cartílago articular, puede observarse hipertrofia de la rótula y las epífisis de los huesos largos, causando deformidades importantes. Las articulaciones más afectadas son: rodilla, tobillo, pie, codo, muñeca y mano (1-4).

Las manifestaciones articulares en el MWS se observan en tres de cada cuatro pacientes, usualmente artralgias y en

ocasiones artritis de grandes articulaciones rodilla, tobillo, hombro como la observada en nuestro paciente.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en la mayoría de los pacientes con CINCA y son expresión de una meningitis aséptica crónica. Pueden tener cefalea crónica, vómitos y papiledema, a diplexia espástica y en ocasiones epilepsia. La tomografía computada o la resonancia cerebral pueden ser normales o mostrar dilatación ventricular leve o aumento del espacio subdural, la resonancia con contraste puede identificar la inflamación a nivel de la cóclea o la captación a nivel de las leptomeninges. Los más afectados presentan retraso mental (2-4,8).

Entre los síntomas neurológicos del MWS se ha descrito la cefalea crónica debida a una meningitis crónica menos grave que en el caso del CINCA, así como algunos casos de lesiones desmielinizantes. La afectación ocular característica es la conjuntivitis bilateral (9-11).

En el CINCA, un 40% tienen conjuntivitis o queratitis, la mitad de los pacientes presentan una uveítis anterior, mientras que un 20% presentan una uveítis posterior o una atrofia óptica que puede progresar a ceguera (1-3).

La sordera neurosensorial es característica del MWS y se observa en un 70% de los pacientes, pudiendo aparecer en diferentes edades, siendo más frecuente hacia el final de la infancia. Se debe a la inflamación crónica de la cóclea (9-11).

La paciente tuvo papiledema bilateral y pseudotumor cerebral por hipertensión endocraneana.

Al reinterrogar a la paciente refiere que sufría episodios reiterados de inflamación conjuntival y se constata en un control conjuntivitis (Figura 1).

El aspecto de los pacientes con CINCA es característico, con una frente amplia y abombada, un aumento del perímetro craneal y una raíz nasal hundida. Algunos de estos rasgos se aprecian en nuestra paciente (Figura 2).



Figura 1: Conjuntivitis bilateral.



Figura 2. Fascie peculiar: frente abombada, exoftalmos, puente nasal deprimido

Un tercio de los pacientes son prematuros con retraso del crecimiento. La clínica de estos pacientes puede cursar con brotes, en los que presentan fiebre alta, o febrícula, pudiendo también objetivarse cefalea, adenomegalias, esplenomegalia o hepatomegalia y artritis.

Esta paciente sufría desde temprana edad episodios reiterados de fiebre alta a veces con temblores uno o dos registros por día que cedían con antitérmicos y volvían a repetirse quincenalmente. Con numerosas internaciones por cuadros febriles de etiología poco clara. También presentó litiasis vesicular neonatal con inflamación crónica vesicular. La madre refiere la aparición de las lesiones urticarianas desde edades muy temprana y se documenta un *rash* cutáneo en neonatología. No lo relaciona con el frío ni con los episodios febriles a veces es pruriginoso y se constató en un control (Figura 3).



Figura 3: Rash máculo-papular de tipo urticariforme

La presencia de un exantema es característica, puede variar en intensidad según el paciente y la actividad de la enfermedad. Suele aparecer en las primeras horas de vida. Se trata de un exantema maculopapular, pseudourticariano, habitualmente no pruriginoso, persistente, si bien puede presentar variaciones durante el día (2-4).

El exantema cutáneo en el MWS suele ser pseudourticariano, no pruriginoso, de localización predominante en tronco y extremidades, en ocasiones confluyente. Tiene una mayor sensibilidad al frío, los episodios inflamatorios no presentan un factor desencadenante. En la anatomía patológica se observa un infiltrado perivascular neutrofílico, edema de la dermis sin vasculitis (1-5).

El diagnóstico de sospecha se basa en las manifestaciones clínicas, una correcta anamnesis, que incluya una historia familiar en detalle. Las pruebas de laboratorio confirmarán la presencia de la inflamación durante los brotes, mostrando valores aumentados de los parámetros de inflamación, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis y o anemia microcítica, que se normalizan fuera de las crisis, aunque en las formas más graves (CINCA/NOMID) la inflamación puede ser persistente. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar una amiloidosis.

La amiloidosis se observa hasta en una cuarta parte de estos pacientes, es la otra manifestación típica del MWS y se puede observar en la tercera década de la vida (1-5,9).

El diagnóstico diferencial de los CAPS se debe realizar con otros síndromes autoinflamatorios, como la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de hiper-IgD (HIDS) y el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS). En la FCAS hay que considerar el diagnóstico diferencial con la urticaria adquirida por frío (UAF), que es mucho más frecuente, normalmente no asocia afectación sistémica. En la UAF la prueba de provocación al frío (cubito de hielo) es positiva con una respuesta en forma de lesiones cutáneas de aparición en pocos minutos, mientras que en la FCAS es negativa. Otros diagnósticos diferenciales son la urticaria-vasculítica o el síndrome de Alport, que asocia sordera y afectación renal (7-11). El diagnóstico se confirma con la presencia de la mutación.

El análisis genético de la paciente presenta una mutación missense en el gen *NLRP3*. Las mutaciones missense con cambio de sentido provocan un cambio en un único nucleótido que codifica un aminoácido incapaz de cumplir la función. Estas a diferencia de las mutaciones silentes el cambio del aminoácido no altera la función de la proteína (12).

Cada vez se identifican más pacientes que no se pueden clasificar fácilmente; por ejemplo, pacientes con FCAS con sordera, o pacientes con MWS con papiledema.

ma. También se han identificado miembros dentro de una familia con diferentes síndromes (3,6,7).

En el estudio llevado a cabo por Nakagawa et al (13) a los pacientes con clínica de MWS y otros CAPS pero con mutación negativa para el gen NLRP3 se identificaron seis diferentes variantes missense tres nuevas (p.D303A, p.K355T y p.L411F).

Debido a que la clínica superpone manifestaciones del CINCA y MWS y los hallazgos genéticos consideramos iniciar tratamientos con anti interleuquina 1 b canakinumab.

El tratamiento se ha basado durante mucho tiempo en evitar los factores desencadenantes como el frío y en la administración de AINE, corticoides y antihistamínicos. En el año 2003 un anti-IL-1, anakinra mostró mejoría clínica y analítica en pacientes con MWS y también en pacientes con FCAS y CINCA, algunos mejoraron la sordera y la amiloidosis. También el rilonacept y últimamente el canakinumab, en dosis de 2 mg/kg en menores de 40 kg, y 150 mg en mayores de 40 kg SC cada ocho semanas (14,15).

El pronóstico a largo plazo de FCAS es bueno, pero la calidad de vida puede afectarse por los episodios recurrentes de fiebre. En el MWS hay que considerar la amiloidosis, la función renal y la sordera. En el CINCA /NOMID, depende de la intensidad de la afectación neurológica, neurosensorial y articular. Las artropatías pueden desarrollar discapacidades importantes. Pacientes muy afectados se describen muerte prematura (14,15).

El tratamiento con bloqueantes de IL-1 ha mejorado el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes (10,11,15).

CONCLUSION

Interesa el conocimiento de estas entidades autoinflamatorias en niños con cuadros febriles recurrentes. Los antecedentes familiares y las características clínicas orientan el estudio genético.

En los CAPS los bloqueantes de la interleuquina 1 mejoran el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, limitando el daño antes que se produzcan lesiones severas e irreversibles producto del estado inflamatorio persistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Antón J. Síndromes periódicos asociados a criopirina. *Protoc diegn ter pediatr*. 2014;1:211-7. Disponible en <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia-0>
2. Yague Ribes J, Modesto Caballero C. Síndromes periódicos asociados a Criopirina (CAPS) y otros síndromes autoinflamatorios sistémicos. En: López Robledillo, J.C. *Reumatología pediátrica*. 1ªed. Buenos Aires; Madrid; Médica Panamericana; 2007.p 253 – 269.
3. Modesto Caballero C, Aróstegui Gorospe J I. Síndromes Hereditarios de fiebre recurrente. En: López Robledillo, J.C. *Reumatología pediátrica*. 1ªed. Buenos Aires; Madrid; Médica Panamericana; 2007.p 235-252.
4. Shai Padeh. Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin Am* 2005;52: 577-609.
5. Kuemmerle – Deschner J. CAPS pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37 (4):377 – 85.
6. Aróstegui J. Etiopatogenia de los síndromes asociados a criopirina: genética, bases moleculares y el inflammasoma. *Med Clin (Barc)*. 2011;136 (Supl 1):22-28.
7. Aróstegui J I. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin* 2011;7:45-50.
8. Tran T. Muckle-Wells syndrome: clinical perspectives. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:123-129.
9. Calvo Penadés I, López Montesinos B y Marco Puche A. Síndrome de Muckle-Wells y síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(Supl 1):16-21.
10. Kuemmerle-Deschner J et al. Early detection of sensorineural hearing loss in Muckle-Wells-syndrome *Pediatr Rheumatol* 2015; 13:43
11. Mamoudjy N, Maurey H , Marie I , Koné-Paut I and Deiva K. Neurological outcome of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Mamoudjy et al. Orphanet J. Rare Dis*. 2017, 12:33.
12. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1599-1605.
13. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, et al. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis* 2013;74(3):603-610.
14. Miyamae T. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Diagnosis and Management. *Pediatr Drugs* 2012;14(2):109-117.
15. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). *Med Clin (Barc)*. 2011;136(Supl 1):29-33.

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

HUMIRA[®] está aprobado para controlar la inflamación en

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



* Uveítis no infecciosa no anterior.

Referencias

- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117(2):244-279.
- Información completa de prescripción HUMIRA[®]. Prospecto de HUMIRA[®]AC Disposición N° DI-2018-929-APN-ANMAT#MSYDS y HUMIRA[®] DI-2018-1485-APN-ANMAT#MS.
- AbbVie Data on File.

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

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO: ARGENTINA: JANSSEN CIJAC Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina. Fecha de última revisión: 9/03/2018. BOLIVIA: SCHMIDTS PHARMA S.R.L., Av. Mariscal Santa Cruz esquina Yanacocha, Ed. Hansa 6° piso, La Paz, Bolivia. CHILE: JOHNSON & JOHNSON CHILE S.A., Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. PARAGUAY: VICENTE SCAVONE & CIA., Pastora Céspedes y Don Vicente Scavone, San Lorenzo, Paraguay. URUGUAY: JOHNSON & JOHNSON URUGUAY S.A., Av. Italia 7519 piso 3, Montevideo, Uruguay. Para consultas escribir al mail: infojanssen@janar.jnj.com y en Chile al infojanssen@janch.jnj.com o comunicarse a las siguientes líneas gratuitas: Argentina: 0-800-122-0238; Bolivia: 800-100-990; Chile: 800-835-161; Paraguay: 00980-0531-0040; Uruguay: 000-405-296638. **Este prospecto abreviado no contiene toda la información necesaria para la prescripción de este medicamento, siempre debe consultarse el prospecto completo del producto.** Fecha Versión 15 ago 2018



Simponi[®]

Golimumab

Anti-TNF SC que le brinda **una excelente eficacia, seguridad y experiencia a su paciente**⁽²⁻⁴⁾

INDICACIONES APROBADAS⁽¹⁾:

✓ FÁCIL DE MANEJAR

- Cuerpo de fácil agarre
- Botón lateral grande
- Tapa fácil de desenroscar



✓ FÁCIL DE ADMINISTRAR

- Ampla ventana de observación
- Dos clics audibles



janssen  Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANY OF Johnson & Johnson

Ref. 1. SIMPONI® Información de producto 2. Keystone EC, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the CO-FOREWARD Trial. J. Rheumatol. 2016 Feb; 43(2): 298-306 3. Deodhar A, et al. Golimumab administered subcutaneous every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5 years results of the GO RAISE study Ann Rheum Dis 2014; 03:5 4. Kavanaugh A, et al Clinical Efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from long-term extension of a randomized, placebo-controlled trial (the CO-REVEAL study) Ann Rheum Dis 2014 Sept; 73(9):1689-94

ORENCIA® ABATACEPT
Pólvo Liofilizado para Solución Inyectable Intravenosa
Solución Inyectable para Administración Subcutánea
FÓRMULA CUALCUALQUANTITATIVA: Pólvo 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, polisorbato 188 6,0 mg, sacarosa 170 mg y agua para uso inyectable e.s.p. 1 mL.
 A diferencia de la formulación intravenosa, ORENCIA® solución para administración subcutánea no contiene maltosa.
ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente Inmunosupresor selectivo.
INDICACIONES Y USO: Artritis Reumatoide del Adulto (ARA) ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de grado moderado a grave. ORENCIA® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoide (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ): ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliartricular activa de grado moderado a grave. ORENCIA® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con metotrexato (MTX).
Limitaciones Importantes de Uso: ORENCIA® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar ORENCIA® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoide (AR), como la anakinra.
POSOLÓGICOS Y ADMINISTRACIÓN - Artritis Reumatoide del Adulto: En pacientes adultos con AR, ORENCIA® puede administrarse por infusión intravenosa o por inyección subcutánea. ORENCIA® puede usarse como monoterapia o concomitantemente con DMARDs que no sean antagonistas del TNF. Para la artritis idiopática juvenil, se utiliza una dosificación calculada en función del peso corporal de cada paciente.
Régimen de dosificación intravenosa: ORENCIA® intravenosa debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el rango de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa inicial, se debe administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas después de la primera infusión y posteriormente, cada 4 semanas.

Peso del Paciente	Dosis	Número de Viales *
Menos de 60 kg	300 mg	2
De 60 a 102 kg	250 mg	3
Más de 102 kg	300 mg	4

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

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

Artritis Idiopática Juvenil - Régimen de administración intravenosa: La dosis recomendada de ORENCIA® para pacientes de 6 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil cuyo peso sea 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 deben recibir ORENCIA® de acuerdo con el régimen de dosificación intravenosa para adultos, sin exceder la dosis máxima de 300 mg. ORENCIA® debe administrarse mediante infusión por vía intravenosa durante 30 minutos. Después de la administración inicial, ORENCIA® debe administrarse nuevamente a las 2 y 4 semanas y luego cada 4 semanas. La porción no utilizada en los viales debe ser descartada inmediatamente.

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

Indicaciones para la Preparación y Administración de la Infusión Intravenosa: Utilizar una técnica aséptica. ORENCIA® se presenta bajo la forma de pólvo liofilizado en viales de un solo uso, sin preservantes. Cada vial de ORENCIA® contiene 250 mg de abatacept. El pólvo de ORENCIA® en cada vial debe ser reconstruido con 10 mL de Agua Estéril para Inyección, usando agua liofilizada estéril proporcionada con cada vial y una aguja de calibre 19-21. Después de la reconstrucción, la concentración de abatacept en el vial debe ser 25 mg/mL. Si el pólvo de ORENCIA® es accidentalmente reconstruido usando una jeringa estéril, la solución puede parecerse a partículas translúcidas, por lo tanto, eliminar cualquier solución preparada con jeringas estériles. No utilizar el vial si no está bien agitado. Agitar suavemente el vial con movimientos giratorios para minimizar la formación de espuma, hasta que el contenido esté completamente disuelto. No sacudir. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. No utilizar si se observan partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas. De una bolsa o un vial de infusión de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% de 100 mL, retire un volumen de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% [cual el volumen total de solución de ORENCIA® reconstruida necesaria para la dosis del paciente. Muestre suavemente. No agitar la bolsa o el frasco. La concentración final de abatacept en la bolsa o el frasco dependerá de la cantidad de medicación agitada, 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 apto para la solución a partir de 0,2 µm (1.2 µm).

La infusión conteniendo la solución totalmente diluida de ORENCIA® debe ser administrada dentro de las 24 horas de la reconstrucción de los viales de ORENCIA®. La solución diluida de ORENCIA® puede ser almacenada a temperatura ambiente (20°C a 25°C) o refrigerada entre los 2°C a 8°C antes de su uso. Describir la solución diluida si no se administra dentro de las 24 horas. ORENCIA® no debe administrarse mediante infusión en la misma línea intravenosa junto con otros agentes. No han sido realizados estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la coadministración de ORENCIA® con otros agentes. **Consideraciones Generales para la Administración Subcutánea:** Tras recibir una instrucción adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el propio paciente puede inyectarse su dosis de ORENCIA® si el médico/infermero lo considera apropiado. No utilice jeringas prellenadas de ORENCIA® en las que se observe material particulado o decoloración. ORENCIA® debe ser transparente, y entre incoloro y color amarillo pálido. Los pacientes que usan ORENCIA® para administración subcutánea deben inyectarse todo el contenido de la jeringa (1 mL), que proporciona 125 mg de ORENCIA®, de acuerdo con las instrucciones dadas en las Instrucciones de Uso. Los sitios de inyección deben rotarse, y nunca se deben aplicar inyecciones en áreas en las que la piel está sensible, lastimada, enrojecida o endurecida.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES - Pólvo 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-agua.

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

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

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

ORENCIA® se ha informado infecciones serias, incluidas sepsis y neumonía, en pacientes que recibieron ORENCIA®. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace fatal. Muchas de las infecciones serias se han producido en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor concomitante, el cual, sumado a la enfermedad de base, pudo haberlos predispuesto a las infecciones. Los médicos deben tener precaución cuando consideren tratar con ORENCIA® a pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes, infecciones de base que pudieran predisponer a las infecciones, o infecciones crónicas, latentes o localizadas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección durante el tratamiento con ORENCIA® deben ser 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 tuberculosis. ORENCIA® no ha sido estudiado en pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo, y se desconoce la seguridad de ORENCIA® en pacientes con tuberculosis latente. Los pacientes con un análisis de detección de la tuberculosis positivo deben ser tratados de la manera habitual antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA®. Los tratamientos antituberculosos fueron asociados con la reactivación de la hepatitis B. Por lo tanto, se deben realizar análisis de detección de hepatitis viral de acuerdo con las directrices publicadas antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA®. En los estudios clínicos con ORENCIA®, se excluyeron los pacientes que tuvieron un resultado positivo de hepatitis.

Vacunas: No se deben administrar vacunas a virus vivo 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 directrices de vacunación vigentes, antes de comenzar el tratamiento con ORENCIA®.

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

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

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

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

Reacciones Relacionadas con la Infusión y Reacciones de Hipersensibilidad: Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron náuseas, cefalea e hipertenсия. Los eventos adversos relacionados con la infusión que se informaron en ≥0,1% y ≥1% de los pacientes tratados con ORENCIA® fueron síntomas cardiovasculares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, ruborización, urticaria, los, hipersensibilidad, prurito, rash y sofocación. La mayoría de estas reacciones fueron leves (88%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA® debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA® por vía intravenosa, el reporte de casos de anafilaxis o reacciones anafilácticas fue <0,1%. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y 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 195 pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ORENCIA® en los estudios clínicos, hubo un caso de reacción de hipersensibilidad (0,5%). Se debe contar con los medios adecuados para brindar tratamiento médico de soporte de inmediato ante el eventual caso de que se presenten reacciones de hipersensibilidad. Se puede producir anafilaxis o reacciones anafilácticas luego de la primera infusión, las cuales pueden ser potencialmente mortales. En la experiencia posterior a la comercialización del producto, se informó un caso de anafilaxis fatal luego de la primera infusión de ORENCIA®. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir de inmediato la administración de ORENCIA® e iniciar 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 86%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, los resaca 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 monitorizar a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función respiratoria.

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

Tabla 2: Eventos Adversos que se Observaron en el 3% o Más de los Pacientes y al Menos con una Frecuencia 1% Mayor en los Pacientes Tratados con ORENCIA® que Participaron en los Estudios Controlados con Placebo en AR

Evento Adverso (Término Preferido)	ORENCIA® (n=195) %	ORENCIA® (n=195) + Placebo (n=195) %
Cefalea	12	13
Nasofaringitis	10	10
Náuseas	9	7
Tos	8	7
Dolor de espalda	7	6
Hipertensión	6	4
Dispepsia	6	4
Infección urinaria	6	5
Rash	4	3
Dolor de extremidades	4	3
* Incluye 204 pacientes tratados concomitantemente con DMARDs biológicos (adalimumab, anakinra, etanercept o infliximab).		
* Incluye 134 pacientes tratados concomitantemente con DMARDs biológicos (adalimumab, anakinra, etanercept o infliximab).		

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

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

- Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitocítica).

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

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

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

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

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN: Se administraron dosis de hasta 50 mg/kg por vía intravenosa sin efectos tóxicos aparentes. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorizar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado. Ante la eventualidad de una sobredosificación, consultar al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4862-6666/2247 Hospital A. Posadas: (011) 4664-6648/4658-7777.

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

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

VENTA BAJO RECETA/INDICADA

Especificidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud / Certificado No 53.470
 Importe por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 177 101, piso 8°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires, Información Médica: Tel: 0800 - 868 - 1173 / Dirección Técnica: Adriana P. Pugliese Calvo - Farmacéutica

ESTADO MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER ESTE Y TODOS LOS ENVASES CONTENEDORES EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
 Disp. 403/18 Fecha de la última revisión: 19-Ene-2018

CONSULTE A SU MÉDICO
 Hecho/Fabricado en EE.UU. por Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company Menarini, Puerto Rico, EE.UU.

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

Confíe en HUMIRA, *el que* usted conoce

Sólo hay *un* HUMIRA con
21 años de experiencia clínica,
comenzando con AR³

Sólo hay *un* HUMIRA con
más de 1.000.000 de
pacientes en todo
el mundo

Sólo hay *un* HUMIRA con
el análisis global de
seguridad más extenso
que se ha publicado para
un agente anti-TNF^{1,2,3}

... más de 71 estudios clínicos^{1,2,3}

... más de 23.000 pacientes^{1,2,3}

Referencias

1. Burmester et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. 2013;72(4):517-524.

2. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2009;68(12):1863-1869

3. HUMIRA [Summary of Product Characteristics].



Inicie con un destino en mente

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



(baricitinib)
comprimidos recubiertos

MÁS ALLÁ DEL TRATAMIENTO HABITUAL

Remisión rápida y sostenida, protección contra daño articular, evaluación global por el médico y por el paciente comparables entre sí.



ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD y REMISIÓN^{1,2}

Mejoría significativa Comparable con
adalimumab + MTX



PROTECCIÓN CONTRA EL DAÑO ARTICULAR

(mTSS*, erosión, JSN²)^{1,2}
Comparable con adalimumab + MTX



EVALUACIÓN GLOBAL POR EL MÉDICO Y POR EL PACIENTE²

Pacientes y médicos reconocen mejorías en la
actividad de la enfermedad significativamente
más altas que con adalimumab + MTX

*mTSS: Índice Total de Sharp modificado. ²JSN: Estrechamiento del espacio articular.

1. Taylor P, Keystone E, Van Heijde D, et al. *N Engl J Med* 2017; 376:652-62. 2. Taylor P, Keystone E, Van Heijde D, et al. *N Engl J Med* 2017; 376:652-62 (Supplementary appendix). 3. Prospecto aprobado por ANMAT.

OLUMIANT® BARICITINIB comprimidos recubiertos 2 mg y 4 mg. **INDICACIONES:** OLLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad. OLLUMIANT se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada de OLLUMIANT es de 4 mg una vez al día. OLLUMIANT se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes >75 años de edad, pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis. Insuficiencia renal: La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo. **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:** No se recomienda el uso de OLLUMIANT en pacientes con depuración de creatinina <30 mL/min o con insuficiencia hepática severa. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLLUMIANT en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos. **Infecciones:** Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLLUMIANT. No se debe administrar OLLUMIANT a pacientes con TBC activa. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN <1 x10⁹ células/L, un RAL <0.5 x10⁹ células/L o hemoglobina <8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente. En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes >65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con OLLUMIANT se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio. Antes de iniciar el tratamiento con OLLUMIANT se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con OLLUMIANT o inmediatamente antes de comenzar el mismo. En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre con respuesta a la terapia con estatinas. En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) >5 y >10 x límite superior normal (LSN). El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoidea. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. OLLUMIANT se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP: tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. OLLUMIANT está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. OLLUMIANT no se debe utilizar durante la lactancia. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día. No se ha estudiado la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. **REACCIONES ADVERSAS:** náuseas, infecciones, elevación de los niveles de transaminasas, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, CPK. En los ensayos controlados se observaron casos de trombocitosis y neutropenia. **PRESENTACIONES:** OLLUMIANT comprimidos recubiertos de 2 mg y 4 mg están disponibles en cajas de cartón (estuches) conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Información completa para prescribir incluida en monografía de producto distribuida por nuestros Representantes de Venta.

PP-BA-AR-0143

Lilly



AHORA DISPONIBLE

KEVZARA®
(sarilumab) inyección



Dirigido a médicos y/o profesionales de la salud.
Para mayor información sobre el producto consulte:
<http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/index.html>
Sanofi Genzyme y Regeneron colaboran en un programa
de desarrollo global y la comercialización de KEVZARA®
GZSCO.SARI.18.09.0434 - OCT-18

SANOFI GENZYME  **REGENERON**

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161, Boulogne - B1609JEB
Pcia. de Buenos Aires - Argentina
Tel: 54 11 4708 6900



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 tratamiento²
- **4 de cada 10** pacientes alcanzan **PASI 100** a las 16 semanas de tratamiento²
- **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 años⁴

Perfil de seguridad favorable

- > 4.000 pacientes tratados en estudios de fase II y III⁴
- > **50.000 pacientes ya tratados** en todo el mundo⁵
- **Inmunogenicidad cercana a cero**, <1% de los pacientes tratados con Cosentyx[®] desarrollaron anticuerpos anti-droga



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





2. ORENCIA®, Prospecto de Prescripción Vigente.



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.medica@bms.com / www.b-ms.com.ar