

# AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 1 – Número 1 – Diciembre 2016

## DIRECTORES

Kumiko Eiguchi  
Juan José Scali

## EDITORES DE ÁREA

Alfredo Arturi  
Carlos M. Boccia  
Cristóbal Couto  
Gabriel Magariños  
Gustavo Nasswetter  
Daniel Piñeiro  
Ricardo Russo  
Elisa Vaiani

## COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

## DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado

## EDITORIAL

1. Por qué Autoinmunidad  
Consejo Editorial.

## ARTRITIS REUMATOIDEA

3. Artritis reumatoidea: complejidad clínica y terapéutica  
Juan José Scali.

## VASCULITIS. PÚRPURA DE SCHÖNLEIN HENOCH

13. Evaluación de factores predictores de nefropatía en pacientes pediátricos con diagnóstico de púrpura de Schönlein Henoch  
Jessica Trigüy, Ana Laura Tolin, Sonia Peña, Ángela Gallardo, Mónica Kiper, Federico Nanfaro.

## INMUNODERMATOLOGÍA

19. Secukinumab en pacientes con psoriasis de difícil manejo terapéutico  
Gabriel Magariños, Carla Castro, Javier Ubogui.

## SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO

23. Síndrome antifosfolípido: tratamiento y el rol de los blancos terapéuticos  
María Alejandra Peluzzoni, Marina García Carrasco, Gustavo Nasswetter.

## ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO

30. Amiloidosis secundaria a enfermedad de Still del adulto: reporte de un caso  
Eleonora María Bresan, Ana María Beron, Gustavo Nasswetter



### COMITÉ DE REDACCIÓN

#### Directores

##### Kumiko Eiguichi

Médica Inmunóloga.  
Titular Consulto de Bioquímica e Inmunología,  
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

Arkhetypo, Arte en Comunicación.

### 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.

**Ariel Schlaen.** Hospital de Clínicas José de San Martín. Universidad de Buenos Aires.

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

### Comité Asesor Científico

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

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

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

**Emilio Buschiazzo.** Médico de Planta Reumatología. Hosp. Sr. del Milagro. Salta.

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

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

**Santiago Catalán Pellet.** Reumatólogo. Hosp. Municipal Rubén Miravalle. Lincoln.

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

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

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

**Graciela Espada.** Jefa del Servicio de Reumatología CABA.

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

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

**Directora Médica del Centro Platense de Reumatología.** La Plata.

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

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

**Sebastián Magri.** Reumatología y Enfermedades Autoinmunes. Hospital Italiano de La Plata.

**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.

**Ana L. Tolín.** Inmunóloga Pediatra. Servicio de Alergia e Inmunología. Hosp. Dr. H. Notti. Mendoza.

### Editores de Área

#### Inmunocardiología

##### Daniel Piñero

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

##### Secretaría de Redacción

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

##### Daniela Lobianco

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

#### Inmunodermatología

##### Gabriel Magariños

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

##### Secretaría de Redacción

##### María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires

##### Geraldina Rodríguez Rivello

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

##### Matías Stringa

Médico de planta del  
Hospital Universitario Austral.  
Jefe de trabajos prácticos de la  
Cátedra de Dermatología

#### Inmuoendocrinología

##### 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

##### Alfredo Arturi

Doctor en Medicina  
Especialista Consultor en Reumatología  
Hospital Italiano de La Plata

##### Secretaría de Redacción

##### Rodrigo García Salinas

Médico Reumatólogo.  
Hospital Italiano de La Plata

##### Paula Girard Bosch

Médica Reumatóloga.  
Hospital Italiano de La Plata

##### Gustavo Nasswetter

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

##### Secretaría de Redacción

##### Marina García Carrasco

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

##### Eleonora Bresan

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

##### Ricardo Russo

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

##### Secretaría de Redacción

##### Mariana González

Médica Reumatología Pediatra  
Complejo Médico Policial "Churrucá-Visca"

##### María M. Katsicas

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

#### Inmunoneumología

##### Carlos M. Boccia

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

##### Secretaría de Redacción

##### Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumóloga. UBA.  
Jefa Departamento Inmunología  
Instituto de Tisiopneumología  
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.  
Médica Inmunóloga. Hospital de Infecciosas  
Francisco J. Muñiz.  
Docente Adscripta Neumología.  
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).

#### Inmuooftalmología

##### Cristóbal Couto

Médico Oftalmólogo  
Docente Adscripto a la Cátedra de Oftalmología  
Universidad de Buenos Aires.  
Jefe de Trabajos prácticos de la Cátedra de  
Oftalmología. Universidad de Buenos Aires  
Jefe de la sección Uveítis del Hospital de  
Clínicas José de San Martín  
Director de la carrera de Fellowship en Uveítis.  
Hospital de Clínicas José de San Martín  
Miembro Internacional del  
International Uveitis Study Group.

##### 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

Autoinmunidad se publica tres veces por año en los meses de Abril, 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 prescribir medicamentos.

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.

## Editorial

Porqué *Autoinmunidad*

En la medicina actual es notoria la importancia que han tomado las enfermedades vinculadas a alteraciones inmunológicas: ¿son más frecuentes?; ¿son más conocidas?; ¿en cuánto modifican el enfoque diagnóstico y terapéutico de la medicina actual? Muchas preguntas sin respuestas concluyentes.

El mayor conocimiento de datos genéticos y epigenéticos, los mecanismos fisiopatológicos muy diversos implicados en el desarrollo de enfermedades, los métodos de diagnóstico y tratamientos contestan algunas de las preguntas anteriores.

Esto conlleva, cotidianamente, a un desafío en el conocimiento de los conceptos en la materia especialmente en el área de la autoinmunidad, el cual es necesario ampliar y actualizar en forma constante, con cada nuevo paso que se avanza en la fisiopatología de muchas enfermedades inmunomediadas. Es un reto que nos obliga a un diario perfeccionamiento ya que los conceptos inmunológicos evolucionan en forma constante y en todas sus ramas, llámese biología molecular, bioquímica, microbiología, química, biotecnología molecular, involucrando además a la nanotecnología, la genética, la epigenética y, finalmente, a la clínica médica.

Sustentar el estado del arte sobre enfermedades inmunomediadas es un desafío para el crecimiento del saber médico dada la multiplicidad de especialidades involucradas y la constante evolución de los tratamientos, tanto en aquellas patologías órgano específicas como en las autoinmunes sistémicas.

Esta es la premisa de la cual partimos para editar una publicación biomédica que aborde la multiplicidad de disciplinas involucradas, donde se combinen aspectos informativos y formativos, partiendo de la premisa que el conocimiento no se trasmite, se comparte, por lo que será una constante en nuestro accionar la más fluida interacción en la relación autor-lector-autor. En síntesis, aspiramos a que cada especialista al hacer suya una edición también se convierta en autor y con su participación en calidad de tal enriquezca el saber en todos aquellos aspectos científicos de su conocimiento.

En suma, procurar que se encuentren al día los diversos contenidos de casi un centenar de enfermedades de tal naturaleza, fundamenta la puesta en marcha de este medio con el objetivo de brindar actualizaciones del saber, integrando sus aspectos clínicos, diagnósticos, de investigación básica, epidemiológica y social.

La naturaleza de los trabajos a ser publicados serán investigaciones originales, observaciones clínicas originales, análisis de aspectos filosóficos, éticos o sociales vinculados a la salud, a la biomedicina y a la bioética, revisiones críticas, compilaciones estadísticas, descripción de métodos o procedimientos de evaluación, descripción de casos con discusión, cartas al editor y comunicaciones breves entre otras vertientes.

La tipología arriba mencionada no es otra que la indicada por la National Library of Medicine de EE.UU., para la evaluación y selección de las revistas a ser incluidas en el Index Medicus al momento de evaluar una publicación para su indización.

Para alcanzar su ingreso en las distintas bases de datos internacionales (Lilacs, Renics, SCieLO, Medline), se respetarán íntegramente los estándares de calidad editorial, a cuyos efectos se cumplimentarán, en un todo, las pautas establecidas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés) en sus Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicaciones biomédicas. Dentro del múltiple temario comprendido en tales pautas, se tomarán en especial consideración la revisión por pares, conflicto de intereses de revisores y autores, privacidad y confidencialidad. En esta edición podrán encontrar la *Guía para Autores* cuyos parámetros editoriales se atienen estrictamente a dichos estándares.

Para llevar adelante esta tarea, que por ambiciosa no deja de ser menos atractiva, han sido convocados reconocidos especialistas que, por su trayectoria, alto nivel académico e invaluable colaboración tanto como Editores de Área, Secretarios de Redacción, integrantes del Comité Asesor Editorial (CAE) o del Comité Asesor Científico (CAC), promete la jerarquía que se aspira alcanzar. Naturalmente este Consejo Editorial en su conjunto tendrá como objetivo preservar las pautas indicadas, evitando así que los enunciados propósitos no se conviertan en una sumatoria de buenas intenciones.

Finalizamos reiterando algo que para nosotros es decisivo para alcanzar un desarrollo sustentable de la publicación: la activa participación de los lectores quienes serán los garantes finales de su calidad y perdurabilidad, pues, en definitiva, en tanto destinatarios de la misma, serán sus actores principales.

Naturaleza: Revisión      Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas  
Enfermedad autoinmune: Artritis reumatoidea      Recibido 19/10/2016 - Aceptado 10/11/2016

## Artritis reumatoidea: complejidad clínica y terapéutica

### *Rheumatoid arthritis: Clinical and Therapeutic Complexity*

Juan José Scali

<sup>1</sup>Master de la Reumatología Argentina. Ex Jefe de la Unidad de Reumatología del Hospital Carlos G. Durand. Ex Presidente de la Asociación de Reumatología de la Ciudad de Buenos Aires.

Juan José Scali  
jjscali@intramed.net

#### Resumen

La AR como enfermedad autoinmune, es pasible de terapias con un enfoque dirigido a blancos presentes en diferentes niveles de la respuesta inmune. La inflamación es un proceso multifacético que es importante en una variedad de enfermedades. Se han dilucidado los *pathways* y las connotaciones inmunes que apoyan el objetivo clínico/terapéutico actual de la AR. Estos involucran fundamentalmente las células inmunocompetentes como las células T y B, así como las citocinas que actúan en la respuesta inflamatoria. Hemos comprendido el hecho de la ventana terapéutica. El uso asociado con MTX, una droga sintética antirreumática modificadora de la enfermedad (DMARD) y un biológico ha revolucionado el tratamiento de la AR. La remisión clínica es un blanco factible que puede ser alcanzado en una amplia proporción de pacientes. Una rápida y apropiada inducción de remisión por el tratamiento intensivo sea endovenoso o subcutáneo según el biológico en cuestión, con un DMARD biológico y metotrexato es crucial y necesario para detener el daño articular y las incapacidades funcionales. Recientemente la aparición de eficaces pequeñas moléculas cambia la vía de administración a formas orales. Actualmente se reconoce a los DMARDs, las medicaciones biológicas y las pequeñas moléculas, como los pilares de la clínica y terapéutica de la AR. Daremos también un pequeño avance sobre los *fynomers* con sus características.

**Palabras claves:** artritis reumatoidea, agentes biológicos, pequeñas moléculas, *fynomers*.

#### Abstract

*Rheumatoid Arthritis, as an autoimmune condition, can have a therapeutic focus on targets acting in several different steps of the immune response involved in the pathogenesis of disease. Inflammation is a complex, multi-faceted process that is important in a variety of conditions. Several pathways have been elucidated and also others immunologic aspects, giving the support for the therapeutic goals in RA. Basically, they involve immune T and B cells, and also cytokines playing a role in the immune response. Therapeutic Window of opportunity is nowadays a fact. MTX (DMARD) associated with a biologic agent is now revolutionary when thinking in RA therapy. To-day, Remission is a suitable goal that is possible to achieve for a very wide spectrum of patients. A fast and appropriate induction of remission because of treatment, either Intravenous or subcutaneous, according to the biologic drug in use, with a biologic DMARD or MTX, is crucial and necessary to stop the joint damage and the functional disability. Recently the new powerful small molecules change the administration route to the oral one. So, a description, at a glance, will be presented about the different anti-target elements actually recognized in clinical treatment of the disease. These elements are DMARDs, biological agents, small molecules and new *fynomers* in a brief new advance report about it.*

**Keywords:** rheumatoid arthritis, biologic agents, DMARDs, *fynomers*,

El autor manifiesta no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:  
Dr. Juan José Scali.  
Av. San Pedrio 323 6to "B"  
CABA. Argentina.  
jjscali@intramed.net

## INTRODUCCIÓN

La tasa de prevalencia de la artritis reumatoidea (AR) en la población mundial es del orden del 0,5-1 %. No sólo tiene afectación articular, puede presentarse con compromiso extra articular con afección de diversos órganos y sistemas, como ojos, pulmones, pleura, corazón, pericardio, piel o vasos sanguíneos. Se la ha asociado a un aumento de la prevalencia de enfermedad arterial coronaria y se considera factor de riesgo de mortalidad prematura. Aunque el trastorno básico es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en que sea una enfermedad crónica y en la forma de progresión que despliega. Es tres veces más frecuente en el género femenino que en el masculino. La media de edad de aparición suele ocurrir entre los 40 y 50 años, aunque puede observarse a cualquier edad. Es una enfermedad autoinmune crónica que ha hecho en su tratamiento, en la última década, cambios paradigmáticos importantes, concepto tratado en los más reconocidos Congresos nacionales e internacionales de la especialidad.

Se establecieron como pilares fundamentales la durabilidad de la respuesta y la necesidad de una terapia más agresiva y precoz (temprana) en el esquema de tratamiento, mostrando la utilidad terapéutica temprana de combinaciones de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés) y biológicos comparándolos con lo conocido como tratamiento *standard* con DMARDs.

La mejor comprensión de los mecanismos y los *pathways* celulares que conducen a las enfermedades con base inmunológica, abre el campo a nuevas dianas terapéuticas más efectivas, siendo el resultado nuevas opciones para la cura de las enfermedades autoinmunes y reumáticas en general, un nuevo corredor para el manejo de dichas dolencias.

El rol de las células CD4 autorreactivas, especialmente Th 1, Th 17 y las células T regulatorias (Treg), están modificando actualmente el frente de comprensión y de ataque en la patogénesis de la AR y otras enfermedades reumáticas. Mientras que el rol de las células TH1 es bien conocido, una nueva comprensión y valoración de los mecanismos implicando las células Th17 se ha vislumbrado con mayor claridad en los últimos años.

Es del caso tener en cuenta que la sobre-activación de las células Th1 y las Th 17 conduce a efectos deletéreos asociados con la AR y, por otro lado, una disfunción de las células T puede conducir a la cronicidad de estas enfermedades.

Por eso las terapias celulares hacen foco en restaurar el balance óptimo entre esas dos ramas opuestas del sistema inmune. Los estudios demuestran que la creciente actividad y número de las células T puede controlar el inicio y la

progresión de la enfermedad, lo que las hace tener como un blanco potencial dentro de las recientes terapias.

Las células del sistema inmune a menudo, están reguladas y producen en su propia actividad y función, citocinas como la IL-1, IL-6, IL-17, e IL-23, convirtiéndolas en nuevas dianas de tratamiento. También es interesante destacar que ciertas citocinas están asociadas con diferentes tipos de enfermedades reumáticas. Así los inhibidores de la IL-17 conducen a una mejor evolución en pacientes portadores de espondiloartropatías, mientras que haciendo blanco en IL-6 resultaría más efectivo en AR. Recientemente la aprobación de una *small molecule* como el tofacitinib y el suceso en los *trials* de fase II y III, demuestra su eficacia como inhibidor de la tirosina quinasa en AR. También otras pequeñas moléculas como la inhibidora de liasa SIP (LX3305) y el antagonista del receptor 1 de la quimiokina (CCX354-C) están en desarrollo. El rol potencial de los micro RNA resulta muy interesante, realizando una sintonía aún más fina de los RNAs no codificados, en la regulación de la expresión genética ya que su falta de regulación ha sido implicada en la patogénesis de numerosas enfermedades. Estos micro RNAs pueden ser blancos fehacientes para obtener beneficios terapéuticos observados en modelos animales y eventualmente en los seres humanos.

### Espectro de avances en el tratamiento en AR

Era no biológica - 1990

1. Metotrexato (MTX).
2. Leflunomida (LFN).
3. Hidroxicloroquina (HCQ).
4. Cloroquina (CQ).
5. Cyclosporina A (Cyc-A).
6. Azatioprina (AZA).
7. Penicilina benzatínica (PNC).

Era Biológica (1998 en adelante. Año de aprobación por FDA)

- ✍ 1998: etanercept.
- ✍ 2000: infliximab.
- ✍ 2001: anakinra.
- ✍ 2003: adalimumab.
- ✍ 2005: abatacept.
- ✍ 2006: rituximab.
- ✍ 2009: golimumab, certolizumab, tocilizumab.

Pequeñas moléculas

- ✍ 2013: tofacitinib.

### NUEVOS AGENTES: IMPLICANCIAS EN LA PRÁCTICA DIARIA

Los conocimientos crecientes de los *pathways* moleculares han mejorado nuestro manejo terapéutico de las enfermedades reumáticas. Es conocido el éxito logrado con los biológicos antiTNF alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) y comenzamos a ver los beneficios obtenidos con nuevas citocinas implicadas como dirigidas contra IL-6 como el tocilizumab, sarilumab

por sirukumab o el conocido aspecto de actuar a nivel de la segunda señal de coestimulación (abatacept) en el tratamiento de la AR.

Luego aparecieron las drogas sintéticas denominadas genéricamente “pequeñas moléculas”, que hacen blanco en la cascada de moléculas implicadas en el *downstream* de la señalización de IL-6 o también de otras citocinas proinflamatorias como son los inhibidores de la quinasa de janus 3 (JAK 3) aprobada para el tratamiento de la AR y en estudio para la artropatía psoriática, o GM-CSF (factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágico), IL-17 (sekukinumab) y el eje de IL-12/23 (ustekinumab). Como resumen diríamos que, los pacientes tratados con estos biológicos pueden no responder o pueden perder efectividad en la respuesta de estas terapias existentes así como algunos pueden ser intolerantes a ciertos DMARDs. El cambio (*switching*) de tipo de clase de biológico puede conducir a mejores evoluciones. Las nuevas terapias conducen a un mejor y óptimo manejo y tratamiento de estas enfermedades reumáticas autoinmunes (Tabla 1).

**Tabla 1. Terapias nóveles**

Blanco implicado	Droga
IL-6	Sarilumab, sirukumab, olokizumab
IL-17	Sekukinumab
GM-CSF	Mavrilimumab, MOR 103, namilumab
IL-12/IL-23	Ustekinumab
Otras	Apremilast, fostamatinib
JAK	Tofacitinib, baricitinib, GLPG0634, VX-509

Cuando hablamos de una enfermedad reumática autoinmune, en ellas, un *pathway* particular, puede estar implicado en la patogénesis, por lo que las terapias pueden ser diseñadas enfocando el blanco terapéutico en el nivel o estadio correspondiente en el que aquél se encuentra involucrado. De este modo podemos enfocar el *target* hacia el ligando, hacia el receptor o dirigirlo hacia la señalización intracelular.

Otros puntos de capital importancia dentro del manejo de la AR son las comorbilidades, que se asocian con el elevado riesgo a estas enfermedades inmunomediadas. Esto es de muy importante consideración, debido que pueden modificar, alterar y reducir en forma severa la evolución y la calidad de vida de nuestros pacientes. Siempre tenemos que tener en cuenta estos factores de evolución adversa en la prevención y manejo de estas enfermedades (compromiso cardiovascular, neoplasias, afectación pulmonar o hepática, etc.).

Es ya conocido que los pacientes con enfermedades reumáticas tienen un riesgo elevado para padecer ciertas neoplasias (enfermedades linfoproliferativas). Dentro de estos, se halla el monto inflamatorio, los defectos inmunológicos y otros factores ambientales como tabaquismo e infecciones virales.

## Riesgos potenciales en pacientes con artritis reumatoidea en su evolución

1. Sistema vascular: acelerada enfermedad cardiovascular (CV).
2. Síndrome metabólico: dislipidemia.
3. Osteoporosis.
4. Neoplasias: relacionadas a la actividad de la enfermedad.
5. Infecciones: ubicuas, oportunistas.
6. Pulmón: enfermedad pulmonar intersticial.
7. Hígado: infección concomitante por HCV y/o HBV.
8. Sistema linfático: linfoma no-Hodgkin.

Las comorbilidades cardiovasculares constituyen otra común complicación de las enfermedades reumáticas inflamatorias (AR y psoriasis), donde algunos mecanismos inflamatorios se han propuesto como elevadores de ese riesgo de enfermedad cardiovascular en conjunción con los factores de riesgo tradicionales. Parece que el control temprano del proceso inflamatorio es crucial para reducir ese riesgo en el sistema cardiovascular. Un manejo apropiado de la hepatitis en enfermedades reumáticas puede ser una eventualidad que se presente y un verdadero reto lidiar con ella. Están relacionadas al uso, a nivel de IFN-alfa, de una terapia de pobre tolerancia en pacientes portadores de enfermedades crónicas inflamatorias. También es importante aclarar que la medicación puede inducir o exacerbar una enfermedad autoinmune subyacente, especialmente en estadios subclínicos. Por otra parte, la propia terapia antirreumática, en sí misma, puede agravar una infección por hepatitis, o provocar daño hepático futuro debido a hepatotoxicidad directa. Por eso se requiere un estricto *screening* antes de comenzar a utilizar especialmente los biológicos. Ante la eventual presencia de factores adversos, los antiTNF son un punto a considerar, entre ellos la historia de enfermedad desmielinizante (los antiTNF tienen un particular “efecto de clase” en este aspecto), historia de enfermedades granulomatosas (una infección tuberculosa latente ante la utilización terapéutica antiTNF puede ser importante). Una historia de síndrome metabólico y/o de enfermedad intersticial pulmonar, permanecen aún con una implicancia poco clara en estas enfermedades autoinmunes pero de importancia en su reconocimiento. Por lo tanto debemos realizar el *screening* para estas posibles comorbilidades, reducir el riesgo al menor grado posible, evitar drogas de alto riesgo en pacientes de alto riesgo y guiarnos por las guías emitidas por nuestras sociedades.

Las mujeres, en general más afectadas por estas enfermedades autoinmunes, están comúnmente en edad de quedar embarazadas, mientras las padecen. Ahora con la mejoría de su condición y mejoradas en forma dramática, plantean a menudo su voluntad de quedar embarazadas, una circunstancia que tradicionalmente fue considerada como “no segura” y los médicos en general no la aconsejaban. Los recientes avances terapéuticos y la calidad de vida han hecho poner nuevamente como posibilidad un embarazo eventual en estas personas. Mientras que las complicaciones incluyen

reactivaciones (*flares*), preeclampsia y trombosis debidas a actividad de la enfermedad o al nivel de anticuerpos antifosfolípidicos presentes al momento de la concepción, la actividad de la dolencia en algunas enfermedades reumáticas pueden mejorar actualmente mientras la paciente es gestante.

De todos modos, cada paciente debe ser considerado en su particularidad, con el objeto de manejar correctamente la enfermedad, al mismo tiempo que minimizamos cualquier riesgo debido al tratamiento para el feto, realizando medicina personalizada. Casi todos los centros de reumatología cuentan con un grupo de profesionales que tratan estos embarazos denominados de "alto riesgo" y se puede recopilar muy buenas evoluciones en estas pacientes que son seguidas con un estricto control de la gestación. Las evidencias de las terapias se han acrecentado en los últimos tiempos. Sobre los biológicos, aún es limitada y requiere continuar investigando este campo. Lo importante es lograr en las pacientes la concepción durante el periodo de mayor estabilidad en la actividad de la enfermedad, realizando, necesariamente, un monitoreo muy cercano y apropiado en cada caso para mayor seguridad. Todas las drogas antirreumáticas usadas antes, durante y luego del embarazo deben ser siempre contempladas.

Otro tema entre las comorbilidades lo constituye el compromiso pulmonar. Hasta el 50% de los pacientes con AR pueden desarrollar anomalías respiratorias durante su vida, siendo la enfermedad intersticial pulmonar (ILD) la más debilitante y actualmente mejor reconocida como complicación de la AR y de otras enfermedades reumáticas, contribuyendo significativamente a una mayor morbimortalidad. Este hecho requiere de un diagnóstico certero y efectivo, donde los estudios de imágenes han avanzado mucho tecnológicamente y nos permiten una mayor precisión en el mismo en esta patología.

El diagnóstico de ILD puede ser difícil. El paciente con artritis avanzada y con baja actividad física debido a ello, puede presentar disnea, un síntoma clave para ILD. Además las infecciones o la toxicidad por drogas pueden simular una ILD lo que complica su determinación, la cual se constituye en un verdadero reto.

Los pacientes con AR reportan a menudo disnea progresiva cuando realizan ejercicios. Por lo tanto se impone el *screening* en la práctica clínica *standard* de cada día. Para ello se publicaron algoritmos que conviene seguir en estos casos, especialmente cuando sabemos que la ILD conduce a una variedad de lesiones que pueden responder de manera diferente a los tratamientos. Fundamentalmente debe ser enfocada en controlar la sintomatología con agentes inmunosupresores mientras tratamos convenientemente el subtipo de ILD. En los no respondedores, puede requerir trasplante pulmonar. También se cita que la utilización de rituximab, un agente biológico quimérico antiCD20, pue-

de resultar efectivo en la reducción del comienzo de la ILD. Por lo tanto es esencial seguir las guías en cuanto al diagnóstico, investigación y tratamiento de la ILD.

A través de sus guías, la European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR), proveen recomendaciones para el manejo de la AR tanto temprana como establecida y también para otras enfermedades autoinmunes. La meta fundamental al tratar la AR es lograr baja actividad o remisión, lo cual se alcanza mejor con el tratamiento temprano y agresivo, siguiendo el *treat to target* y el uso de DMARDs para mejorar evoluciones. Al ser la meta la remisión, las preguntas que podemos plantearnos es cómo alcanzarla de la mejor manera, cuál es la óptima terapia de mantenimiento y el eventual retiro o vacaciones de la terapia con la que logramos esas metas de sustento en la respuesta. Según los últimos datos con los que contamos, el tratamiento temprano conduce a mejores evoluciones y como una vez producido el daño articular es irreversible, la prevención temprana se constituye en una importante meta del reumatólogo. Esto recuerda el concepto de ventana terapéutica que todos los reumatólogos conocen y ponen en práctica a diario. Plantear un tratamiento precoz y agresivo, comprende además preservar la actividad física, la calidad de vida y la reducción de incapacidades laborales relacionadas.

Los estudios han demostrado que el tratamiento temprano y agresivo con DMARDs como monoterapia o combinada con agentes biológicos logran un mejor control de la actividad de la enfermedad y en muchos casos, alcanzar su remisión. Con esto, se logra reducir el proceso inflamatorio, la preservación de la función articular y de las erosiones articulares óseas. A veces requerimos técnicas adicionales que nos ayuden a determinar falta de actividad, como el ultrasonido (US) y la resonancia nuclear magnética (RNM) para monitorear y prevenir reactivaciones aunque el retiro de la droga en aquellos pacientes en remisión sigue generando debates entre los especialistas en todo el mundo.

Como corolario cabe ratificar de manera fehaciente que el estricto control y monitoreo conduce a mejores evoluciones clínicas, funcionales y radiológicas si lo comparamos a un seguimiento desestructurado.

## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

Tradicionalmente son utilizados para controlar la inflamación, edema y el dolor en pacientes con AR, no alterando el curso de la misma ni previniendo el daño articular. En nuestro medio contamos con los inhibidores altamente selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) etoricoxib, lumiracoxib (este último se discontinuó en nuestro país). El etoricoxib fue evaluado y comparado con placebo y droga activa (naproxeno, diclofenac) resultando ambos superiores a placebo. En general resultó significativamente efectivo y con meno-

res perforaciones gastrointestinales inferiores (GI), úlceras y/o hemorragias.

Los datos provenientes del American Rheumatism Association Medical Information System (ARAMIS) muestran que la incidencia de hospitalizaciones relacionadas a problemas GI descendió a más de la mitad (de 1,5 % a 0,6 %) en 2000, reflejando tendencias en el uso de AINEs más seguros e inhibidores de la bomba de protones y reducción de las dosis de los AINEs.

Los glucocorticoides, con gran poder antiinflamatorio, brindan un alivio sintomático rápido para aquellos pacientes que cursan con gran inflamación y compromiso funcional. La utilidad es clara al inicio terapéutico pero, siempre utilizando la menor dosis posible y durante un periodo de tiempo acotado, o como terapia puente hasta que las drogas modificadoras de la enfermedad (DMARDs) comiencen a brindar sus efectos, administrados en forma conjunta, evitando hacerlo como monoterapia. Se recomienda la lectura del Trial Steroids In Very Early Arthritis (STIVEA), con la utilización de corticoides en AR temprana

#### DROGAS ANTIRREUMÁTICAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD (DARMEs) (DMARDs)

Estos agentes han modificado el curso evolutivo y el pronóstico de esta enfermedad, con una acción lenta pero prolongada, por lo que sus efectos no son inmediatos y debe esperarse algunas semanas para vislumbrarlos. Es reconocido que entre 3 a 6 meses es el plazo que se debe esperar para ver su máxima eficacia. Puede incluso, considerarse combinaciones con otro agente de este grupo, si se advierte falta de eficacia. Es esencial iniciar el tratamiento con DMARDs de forma inmediata al diagnóstico de AR, para evitar los daños estructurales y controlar la inflamación que es la responsable de estos efectos.

Hay un estudio que merece ser leído en profundidad y que se recomienda a los lectores, vinculados al empleo de metotrexato (MTX) denominado PROMPT Trial.

Los DMARDs más utilizados en este grupo son: metotrexato, leflunomida, sulfasalacina, hidroxiclороquina, azatioprina y ciclosporina. El MTX lidera en su uso al grupo por su eficacia y por los costos bajos además de comprobarse que es capaz de disminuir la progresión a nivel óseo. Siempre debe ser utilizado con ácido fólico, con un espacio temporal de 1 a 2 días. Deben monitorearse sus efectos adversos especialmente a nivel hepático, sanguíneos, etc.

Hay centros europeos que reportaron su experiencia precozmente con el tratamiento agresivo en AR. Uno de ellos fue el BeST (Holanda), primer estudio evaluando 4 estrategias: monoterapia secuencial, *step-up* a triple terapia (MTX/sulfasalazina/hidroxiclороquina), terapia *step-down* (60 mg prednisona + MTX/sulfasalazina /hidroxiclороquina

con disminución en prednisona con descenso diario hasta 7,5 mg/día) y MTX/infliximab 3 mg/Kg peso.

Los cambios eran obligatorios si el *score* DAS28 era de >2,4. Mejorías sustanciales fueron observadas en todos los grupos pero los 2 últimos con biológicos y en *step-down* con menor progresión radiográfica, en los cuales los efectos adversos fueron mayores.

El segundo reporte presentó resultados de un *tight control* (Reino Unido), utilizando los mismos valores de DAS 28 de >2,4, con evaluaciones trimestrales, comparado con la terapia convencional. Finalizando los 18 meses se observaron cambios sustanciales en el grupo bajo *tight control* en su mejoría con un ACR70 de 70 % y un EULAR *remission rate* de 65 %, en comparación con un 18 % en respuesta ACR y el EULAR *remission rate* de 16 % con terapia convencional. También la progresión radiográfica favoreció al grupo de tratamiento de *tight control* con un incremento del *score de Sharp* de 4 unidades comparados con 8,5 bajo terapia convencional.

Una cohorte canadiense informó el uso concomitante de MTX y leflunomida (LFN). También fueron presentados reportes con pacientes de Argentina por el Grupo del IREP. En la cohorte canadiense la sobrevida a 24 meses fue de 68 % para la monoterapia con LFN, 72,4 % para la combinación LFN/MTX, 78 % para dosis de MTX hasta 25 mg/semana y de 40 % para dosis mayores a 25 mg/semana. Otros estudios reportados por el registro RADIUS sirvieron para comprender mejor, la verdadera necesidad para terapias adicionales a lo largo del tiempo debido a la finalización del tratamiento.

Los datos del National Data Bank for Rheumatic Diseases en de monitoreo del MTX revelan que fueron raras las anomalías de laboratorio importantes y que cuadros de cirrosis fueron reportados más frecuentemente en pacientes que no recibían MTX respecto a aquellos bajo tratamiento activo. Concluyeron finalmente que no hay evidencias claras que testeando como se recomienda, se puede prevenir el desarrollo de cirrosis.

#### BIOLÓGICOS

Los biológicos han revolucionado y continúan revolucionando la reumatología. Han dado esperanza a una enfermedad que produce gran discapacidad. Tienen una notable eficacia clínica pero muy altos costos de adquisición, debido a lo cual los reumatólogos deben usar racionalmente este recurso que comprende, entre otras cosas, seguir las guías clínicas de tratamiento. Este acercamiento terapéutico requiere que el especialista realice evaluaciones regulares, objetivas y sistemáticas que deben efectuarse en la práctica clínica diaria de nuestro mundo real. De estos aspectos no escapan ni la industria farmacéutica, ni los Gobiernos, quienes en conjunto deben trabajar en la reducción de costos de estos medicamentos en sus planes de salud.



Los estudios más conocidos e importantes que revelan la utilidad, eficacia, y seguridad de los biológicos son múltiples y los citaremos a continuación: BEST (4 estrategias, una rama con IFX), COBRA, SWEFOT, COMET, TEMPO(ETN), ASPIRE(IFX), PREMIER(ADA), AIM (ABA), DANCER (RTX), OPTION(TCZ), GUEPARD, OPTIMA, TEAR, OPTIMA(ABA), PRESERVE, AGREE, ATTAIN, AMPLE, AVERT, AMBITION, SAMURAI, ACT-RAY, ACT-STAR, ACT SURE, ADACTA, FUNCTION, IMAGE, STRASS, AVERT, HIT HARD, OPERA, IDEA, CHARISMA, HONOR, DOSERA, RADIATE, DRESS Trial, ADJUST, ESPOIR, GO AFTER, GO BEFORE, GO RAISE, GO FORWARD, OMEGA (Anakinra) Trial, etc. Explicar cada uno extendería en demasía este artículo y creemos que dar conceptos generales que extraemos de ellos es lo que servirá al profesional en su práctica clínica diaria. Se recomienda su lectura en profundidad para observar los datos importantes que brindan y que permiten tomar decisiones con racionalidad.

## BIOLÓGICOS APROBADOS (FDA, ANMAT) EN USO CORRIENTE

Todas estas drogas biológicas (detalladas anteriormente) deben ser manejadas con criterio absoluto, siguiendo los pasos que imparten las guías de las diferentes sociedades en el mundo. Como paso previo a su empleo, es necesario estudiar si las condiciones o comorbilidades de los pacientes lo permiten. A todos ellos se les debe indagar por presencia de infecciones activas (HIV, tuberculosis, entre otras), determinar posibilidad de hepatitis B y/o C, y todo un panel de estudios al respecto, entre otras consideraciones.

### Agentes anti- tumor necrosis factor alfa

#### Etanercept (ETN)

Se trata de una proteína de fusión que comprende 2 dominios solubles de receptor-TNF p75 y el fragmento constante de la inmunoglobulina. El ETN inhibe al TNF y a la linfotoxina. Es interesante recordar que esta última ha sido implicada en la respuesta de ETN como mecanismo presente en esa respuesta en pacientes que tuvieran eventualmente resistencia al infliximab. El estudio TEMPO (ETN 25 mg bisemanal SC vs. MTX monoterapia con media de 17 mg/semana vs. terapia combinada) estudiando evolución radiográfica en un estudio con 686 pacientes con AR con una duración de 6 años y medio aproximadamente, con análisis radiográfico a 642 de ellos. Finalmente la eficacia en la progresión radiográfica así como la eficacia de la combinación fue mayor de manera significativa ( $p < 0,01$ ) con respecto a la monoterapia con MTX. El estudio Early Erosive Rheumatoid Arthritis (ERA) y la monoterapia con ETN demostraron una mejoría que se mantuvo en el tiempo, con aproximadamente un 30 % de articulaciones sin dolor, 23 % sin inflamación articular y un 16 a 32 % con *scores* de 0 en el HAQ, sin diferencia en los casos de episodios de infecciones serias (4 %/año) sobre los grupos control de estudios controlados.

#### Adalimumab

Ac. monoclonal humano antiTNF. Se une al TNF impidiendo su unión a los receptores p55 y p75. Puede usarse en monoterapia o combinado con MTX.

La durabilidad de respuesta fue uno de los puntos principales en los reportes de adalimumab (ADA), demostrando que un 91 % persistían en completar el 2º año de tratamiento y con respuestas similares a las reportadas previamente sin pérdida de eficacia clínica con un 48 % de pacientes, alcanzando respuestas ACR 50 de 48 % y ACR 70 de 25 %. La incidencia de infecciones sería similar a las reportadas en los *clinical trials* (3/100 pacientes/año) tanto en EE.UU. como en Europa.

#### Infliximab

Ac. monoclonal quimérico (1 porción murina y 1 humana) anti TNF. Se une específicamente al TNF de membrana y al soluble bloqueando su acción. Debe usarse combinado con MTX para evitar la aparición de anticuerpos contra el agente en cuestión.

#### Certolizumab Pegol (CZP)

Este producto tiene una estructura única, consistente en un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado al que le falta la porción constante de la inmunoglobulina denominada Fc. Es decir que está compuesto por el fragmento de anticuerpo de unión al anticuerpo (Fab) del anticuerpo monoclonal humanizado contra el TNF conjugado con polietilenglicol sin contener el fragmento Fc. La adición de polietilenglicol a la porción Fab aumenta su vida media plasmática comparable al adalimumab en aproximadamente 14 días, permitiendo su aplicación subcutánea. Se une al TNF alfa soluble y de membrana. Estudios en ratones con artritis inducida por colágeno han podido demostrar que el CZP penetra en las articulaciones con un grado mayor de extensión y por un período más prolongado que ADA o IFX y con un grado de correlación entre penetración y nivel de inflamación en todo el tejido. No cruzaría la placenta en un nivel detectable a diferencia del IFX que lo hace y se observa en altos niveles en el recién nacido.

La eficacia combinada con MTX se evaluó en el estudio Rapid 1 y 2. La efectividad como monoterapia y administración cada 4 semanas se reportó en el FAST4WARD Trial.

El estudio REALISTIC midió eficacia de CZP en pacientes con AR activa (a pesar del tratamiento con al menos un DMARD) lo que reflejaba mejor la realidad de la práctica clínica diaria. Se randomizaron dividiendo en grupos recibiendo CZP (n: 851) o placebo (n: 212) mientras mantenían sus terapias corrientes y fueron estratificados de acuerdo al uso concomitante de MTX, con uso de un previo antiTNF (38 %) y por duración de la enfermedad.

Otro estudio denominado CERTAIN evaluó la inducción de remisión con CZP comparado con placebo en 194 pacientes, con leve a moderada actividad de enfermedad

(definida por CDAI) bajo terapia con DMARD. El Rapid 1 demostró asimismo la menor progresión radiográfica bajo CZP. La tolerancia y seguridad fueron también controladas en los estudios, demarcando además la baja incidencia de reacciones locales en el sitio de inyección. En cuanto a infecciones, en el Trial REALISTIC, la incidencia de infecciones serias fue similar entre CZP y los controles (0,6 % vs. 1,9 %).

Resumiendo diremos que CZP demostró efectividad y buena tolerancia. SE recomienda en dosis de 400 mg en semanas 0, 2 y 4 y luego en dosis de 200 mg sc quincenal o 400 mg sc mensual.

#### Golimumab

Biológico dirigido contra la citocina TNF alfa. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano antiTNF $\alpha$  tipo IgG1 de última generación (todas las secuencias proteicas derivan de fuente humana).

Se une a TNF $\alpha$  humano soluble y de transmembrana con alta especificidad y afinidad. Neutraliza el TNF $\alpha$  bioactivo y posee una vida media en suero de aproximadamente 12 a 15 días. La dosis aprobada es de 50 mg Sc 1 vez/mes.

A continuación se citan los estudios conocidos con esta molécula:

GO FORWARD (en pacientes no respondedores a MTX). Keystone *et al.* 2010.

GLM + MTX una vez al mes fue significativamente mejor que placebo + MTX en:

- La reducción de signos y síntomas de la AR.
- Mejoría de la función física.

La eficacia fue comparable entre GLM 50 mg + MTX y GLM 100 mg + MTX

No fue un estudio diseñado para determinar cambios radiográficos (no pueden ser determinados por las características basales de la población).

El perfil de seguridad de GLM fue por lo general consistente con lo que se espera de un agente antiTNF.

Las reacciones en el sitio de la inyección fueron poco frecuentes, leves a moderadas y ninguna provocó la interrupción del tratamiento.

GO-BEFORE (con población sin toma de MTX previo). Emery P *et al.* 2013

La respuesta ACR50 (*endpoint* primario) fue superior con el MTX solo y alcanzó significado estadístico en un análisis *post hoc* (MITT) excluyendo 3 pacientes que realmente no habían sido tratados con GLM:

- Logró inhibición de la progresión radiográfica
- GLM fue en general bien tolerado

GO-AFTER. Smolen *et al.* 2012

El primer estudio que evalúa la eficacia y seguridad de golimumab (GLM) en pacientes con AR activa previamente tratada con agente(s) anti-TNF $\alpha$ .

La eficacia y seguridad de golimumab en AR (GO-FORWARD, GO-BEFORE y GO-AFTER), ha sido estudiada durante 5 años.

Hubo una alta proporción de pacientes que completaron los *trials* (66-72 %), con la excepción de GO-AFTER, el cual incluyó una población altamente refractaria previamente expuesta a antiTNFs

Golimumab proveyó beneficios sostenidos en el tiempo en los signos y síntomas, en las evaluaciones por resonancia nuclear magnética (RNM), progresión radiográfica y evolución en la función y calidad de vida.

La eficacia de golimumab es similar a la observada previamente con otros agentes antiTNF, mientras una alta proporción de pacientes tratados con golimumab permanecieron bajo terapia a lo largo de 5 años de seguimiento.

El perfil de seguridad de golimumab es similar al previamente observado con otros agentes antiTNF alfa, con la excepción del ISR (reacción en el sitio de inyección), el cual demostró una baja incidencia entre los pacientes tratados con golimumab. La seguridad de golimumab fue por lo general buena, con un bajo índice general de discontinuaciones debido a eventos adversos y reacciones en el sitio de la inyección.

#### Anakinra

Se trata de un antagonista del receptor de IL-1. La dosis usada es 100 mg/día y en un estudio europeo en combinación tanto con MTX, hidroxicloroquina o sulfasalazina en 1.207 pacientes, a las 36 semanas demostró que las combinaciones fueron seguras con reacciones locales en sitios de inyección en un 60 %. La tasa de infecciones serias para la combinación con MTX fue de 1,8 %. Reportes posteriores a los 36 meses de seguimiento no demostró aumento de incidencia con exposición continua a anakinra (5,4/100 pacientes/años). Las molestias mayores las constituyen el costo y la aplicación parenteral diaria.

#### Abatacept

Se trata de un biológico que actúa a nivel de la 2ª señal de coestimulación, con lo cual puede regular la respuesta inmune actuando a dicho nivel, teniendo mayor afinidad que el CD28 por las moléculas B7, previniendo entonces la coestimulación B7 sobre las APCs (células presentadoras de antígenos) del acoplamiento CD28, dando además señales inhibitorias que invalidan las señales gatilladas por el TCR.

Los estudios más importantes que proveen la información más idónea y actual, se refieren al AGREE, AVERT y AMPLE. También están el ACQUIRE (eficacia de abatacept subcutáneo (sc) comparado con ABA intravenoso (IV) con

n: 1.457 pacientes), el ATTUNE (seguridad e inmunogenicidad luego del cambio de abatacept IV a subcutáneo), ALLOW (n: 167) que se refiere al nivel de inmunogenicidad *a posteriori* de un completo retiro y después de re/iniciación de Aba, y el ACCOMPANY (n: 100) que trato de observar el nivel de inmunogenicidad con ABA en ausencia de MTX.

Podemos resumir sobre estos RCT's (*randomized controlled trials*) que el abatacept fue efectivo en AR temprana. Resultó más eficiente en pacientes con AR seropositiva especialmente en los títulos de ACPA y el perfil de seguridad requiere consideraciones fuertes en pacientes especialmente en los casos de AR temprana.

#### Tocilizumab

Este biológico actúa a nivel de la IL-6. Esta citoquina se ve involucrada en varios e importantes pasos de la fisiopatología de la inflamación en AR. Tiene efectos en el sistema inmune sobre las células B y T. También posee efectos sistémicos, ya que está involucrado en la producción de proteínas de fase aguda (PCR, amiloide A sérica, haptoglobina, etc.), en el aumento del riesgo cardiovascular, en la anemia de la AR, vía producción de hepcidina y en el eje HPA especialmente afectando el nivel de fatiga y conducta. Tiene también implicancias locales a nivel de la maduración y activación de osteoclastos, en el reclutamiento de los neutrófilos y en su sobrevivencia, así como en la formación del pannus a nivel articular, especialmente por inducir VEGF. Los estudios más conocidos son los siguientes:

Estudio AMBITION (Jones, Genovese *et al.*): compara monoterapias referidas al uso de MTX y TCZ en AR moderada a severa. Favorece a TCZ.

Estudio ACT-RAY: a 1a (sin diferencias en remisión o RX, la combinación fue mejor que TCZ solo y se objetiva a semana 52 en progresión RX ( $p > 0,007$ )).

Estudio ADACTA: monoterapia TCZ8mg vs. ADA 40mg, diferencias en DAS28 y en lograr remisión,  $p < 0,0001$ . Funciona más en moderada o alta actividad AR.

Estudio FUNCTION: (Burmester *et al.*) ramas MTX –TCZ 8 mg, MTX-TCZ4 mg. El estudio SUMMACTA confirmó la no inferioridad de TCZ-SC vs. TCZ-IV.

La eficacia de TCZ-Sc 162 mg semanal fue comparable con la de TCZ-IV 8 mg/kg cada 4 semanas. No se encontraron nuevas señales de seguridad debido a esta nueva vía de administración.

#### Rituximab

Anticuerpo quimérico (composición porción murina/porción humana) dirigido contra el CD20. En general no está indicado como primera línea de tratamiento en la AR. El rituximab en combinación con MTX, ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con ausencia de respuesta

subóptimas o intolerancia al uso de antiTNF, los cuales representan aproximadamente un 30-40% de los pacientes tratados. Los efectos adversos más comunes son: reacciones durante la infusión, infecciones bacterianas específicas e inespecíficas y oportunistas y hepatitis B, leucoencefalopatía multifocal progresiva. Requiere similares controles previos al inicio de la droga que los anti-TNF.

La dosis recomendada de rituximab es de 2000 mg en infusión i/v, fraccionado en dos dosis de 1000 mg separadas de 2 semanas, en combinación con al menos un DMARD, de elección el MTX. La repetición del siguiente ciclo deberá ser luego de transcurridos un mínimo de 6 meses del previo, ante reaparición de elementos de actividad y con un status inmunitario que permitan la repetición de un nuevo ciclo.

## PEQUEÑAS MOLÉCULAS (*SMALL MOLECULES*)

#### Tofacitinib

Es un inhibidor selectivo de janus quinasa (JaK) 1 y 3, por bloqueo competitivo en el sitio de unión del trifosfato de adenosina (ATP).

El descubrimiento de las moléculas del complejo intracelular de señalización (en especial quinasa) que regulan la función mediada del receptor de citocina puede facilitar el desarrollo de inhibidores específicos de pequeñas moléculas. En este caso hablamos de la JaK8, una tirosina quinasa que regula la maduración leucocitaria mediada por citoquinas, la activación y producción citoquímica y la producción de inmunoglobulinas. Dentro de estas moléculas de señalización también están las SyK (regulan la activación de célula B y T y otros receptores Fc que portan leucocitos, mediadas por inmunocomplejos a la activación mediada por antígenos), la P13 (median las señales que dirigen la proliferación y sobrevivencia celular), la BTK ( juega un rol importante en la activación de células B, macrófagos, mastocitos y neutrófilos a través de la regulación del receptor de célula B y la señalización del receptor Fc, según corresponda. Se han identificado, en mamíferos, cuatro JAKs: ellas son, la JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2. Solo la JAK3 despliega una expresión restringida y confinada predominantemente a las células de origen hematopoyético. La JAK3, en combinación con la JAK1, es crucial para la transducción de señales desde la cadena gamma de receptores común para IL-2, IL-4, IL- 7, IL- 9, IL- 15, e IL- 21.

Estas cadenas gamma de interleucinas tienen un rol crítico para la activación, función y proliferación de los linfocitos.

La expresión de JAK3 esta primariamente limitada a células hematopoyéticas incluyendo a las células NK, timocitos y linfocitos B y T activados, pero no en las células T no activadas (*resting T cells*). Entonces, la inhibición de proteínas JAK, en particular JAK3 (+/- JAK1), es una diana atractiva para modular la respuesta inmune de células T, células B, macrófagos y células NK.

El tofacitinib es un inhibidor selectivo de JAK3 y JAK1, interfiriendo con la señalización a través de los receptores citoquinicos para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 el L-21 así como también para IFN $\gamma$  el L-6.

Tofacitinib tiene como blanco de acción las siguientes interleucinas: IL-2, 4, 7, 9, 15, IL-6, IFN, IL-10, 11, 13, EGF, PDGF, G-CSF.

Los resultados con los que contamos indican que el tofacitinib es eficaz en el tratamiento de la AR, resultando en una rápida, estadísticamente significativa y clínicamente importante reducción de los signos y síntomas de la AR.

La evolución positiva clínica en los estudios de fase II de la janus quinasa (JAK) 1 y 3, implican al JAK *pathway* que media la función de algunas citoquinas, IFN, y factores de crecimiento (*growth factors*) en la patogénesis de AR (N Engl J Med 2011;365:2205-19).

El tofacitinib está indicado en pacientes con AR activa, moderada a severa, que no han respondido a 1 o más DMARDs (incluyendo MTX) o a agentes biológicos.

La indicación no debe estar limitada solamente al paciente activo que tiene un DAS28  $\geq 5,1$ , debido a que existen pacientes con actividad persistente de la enfermedad que no alcanzan dicho valor.

El tofacitinib se administra por vía oral, en dosis de 5 mg 2 veces al día y puede ser utilizado en combinación con MTX u otras DMARDs o bien como monoterapia. No debe administrarse en combinación con otros agentes biológicos u otros inmunosupresores potentes (ej.: ciclosporina).

En ensayos de experimentación de fases II y III, tofacitinib ha demostrado mejorar los signos clínicos, la capacidad funcional, y la calidad de vida de los pacientes portadores de AR. Ha demostrado además frenar la progresión del daño radiográfico.

El tratamiento con tofacitinib debe continuarse sólo si se logra una respuesta adecuada a los 6 meses de iniciado el tratamiento, considerando "respuesta adecuada" a una mejoría del DAS28  $\geq 1,2$ , con respecto al basal.

El tofacitinib no debe ser utilizado en pacientes con infecciones agudas, crónicas activas, ni en pacientes con niveles bajos de hemoglobina (<9 grs %), neutrófilos menores a 1000/mm<sup>3</sup>, ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. Fue aprobado en nuestro país por la agencia regulatoria (ANMAT) en septiembre de 2013, utilizando dosis de 5 mg 2 veces al día por vía oral, para el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa, que no hayan respondido al tratamiento con metotrexato (MTX), otras DMARDs no biológicas o agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (antiTNF alfa). El tofacitinib puede ser usado en monoterapia o bien combinado con MTX o con otras DMARDs no biológicas.

Los estudios que se han realizado, utilizaron población de AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a DMARDs, también con respuesta inadecuada a MTX, comparado con adalimumab 40 mg cada 2 semanas, con respuesta inadecuada o intolerancia a los antiTNF alfa y valorando además la progresión radiológica (ORAL START)

En el estudio presentado por Tanaka *et al.*, las respuestas ACR20 a semana 12 fueron significativas (P <0,0001) en todos los grupos de tratamiento con tofacitinib: – 1 mg BID, 64,3 %; – 3 mg BID, 77,8 %; – 5 mg BID, 96,3 %; – 10 mg BID, 80,8 %; – placebo, 14,3 %.

Se observó una relación significativa de la dosis respuesta para ACR20 (P <0,0001).

Se alcanzó una baja actividad de enfermedad en la semana 12, en aproximadamente 72,7 % de los pacientes con actividad basal alta de la enfermedad para tofacitinib 10 mg BID (P <0,0001).

También fueron reportadas mejorías significativas en respuestas ACR50, ACR70, HAQ-DI y en DAS28 (CRP).

## OTROS AGENTES POTENCIALES EN ESTUDIO

### Finomeros

Son proteínas de unión derivadas del dominio Fyn SH3, generadas contra la quimasa humana para producir parejas de unión para facilitar la cristalización, determinación de estructura y descubrimiento de nuevas drogas basadas en la estructura y de este modo proveer nuevas terapias con inhibidores de quimasa. De este modo pueden ser dirigidas, por ejemplo, a un doble blanco terapéutico que las hace biespecificas, con la consiguiente potencial efectividad como agente terapéutico. Tendremos también que estudiar si esta posibilidad de doble diana, no aumentaría los posibles efectos adversos y esto se transformaría en una nueva eventualidad para un seguimiento estricto de seguridad de este nuevo potencial agente.

Dada la multiplicidad de factores intervinientes en la elaboración de esta revisión se desarrolla una bibliografía de referencia de los trabajos que avalan los resultados que se mencionan en este reporte para una mejor ilustración. Quienes se interesen en profundizar los conceptos emitidos tienen estos datos para indagar con mayores detalles los temas de su interés.

## BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

- Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9:52 *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008 Jan; 9:52.
- Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, et al. A novel human monoclonal antibody against IL-15 (HuMax-IL15) in patients with active rheumatoid arthritis (RA): results of a double-blind, placebo-controlled phase I/II trial. *RA: Randomized Clinical Trials*. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1706.
- Bone Loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. Arnd Kleyer, Georg Schett. *Ann Rheum Dis* 2012-201958
- Brizzolara R et al. Evidence for NF-κB intracellular signaling involvement following CTLA4-Ig (Abatacept) treatment of human macrophages. *Arthritis Rheum* 2012;64:S915
- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, Ferraccioli G, Gottenberg J-E, Isaacs J, Kvien TK, Mariette X, Martin-Mola E, Pavelka K, Tak PP, van der Heijde D, van Vollenhoven RF, Emery P. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):909-20
- Carmona L. Switching Between Anti-TNF: Is it Always Justified? *Editorial. ReumatolClin*. 2008; 4(3):87-9.
- Cartwright VW, Michaud K, Choi HK, Wolfe F. Methotrexate, laboratory testing and risk of serious illness: analyses in 20,000 patients. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1068.
- Chung C, Mallon C, Spady B, et al. Survival analysis of treatment with leflunomide, combination leflunomide/methotrexate, and infliximab for rheumatoid arthritis in routine clinical practice. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S793.
- Cohen SB. Targeting the B cell in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* .2010 Aug; 24(4):553-63.
- Curtis SP, Losada B, Bosi-Ferraz M, et al. Etoricoxib and diclofenac demonstrate similar efficacy in a 174-week randomized study of rheumatoid arthritis patients. RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S213, Poster 213.
- deVries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Breedveld FC, et al. Clinical and radiological outcomes after one-year follow-up of the BeSt Study, a randomized trial comparing four different treatment strategies in early rheumatoid arthritis (RA). Late-Breaking Abstracts. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract SLB18.
- El-Gabalawy, HS, Bathon JM, Yocum DE, et al. Safety and pharmacokinetics (PK) of a single dose of MEDI-522, an Antagonist of integrin alpha V beta 3 in patients with active rheumatoid arthritis (RA). RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S254, Poster 254.
- Elliott JR, Paulsen GA, Mallek JA, et al. Treatment of early sero-positive rheumatoid arthritis: doxycycline with methotrexate versus methotrexate alone. RA: Randomized Clinical Trials. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1708.
- Emery P, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Sustained efficacy at 48 weeks after single treatment course of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. RA--Treatment: Predictors and Outcomes. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1095.
- Fleischmann RM, Tesser JRP, Bekker P, et al. Long-term safety of anakinra (interleukin-1 receptor antagonist) in patients receiving standard treatments for rheumatoid arthritis: a 36-month update from a large phase 3 study. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S783.
- Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, den Broeder AA, van Riel PLC. Survival on three TNF blocking agents in rheumatoid arthritis. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S794.
- Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, et al. The rise and fall of NSAID gastropathy. RA--Treatment: Predictors and Outcomes. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1096.
- Geborek P, Larsson L, Saxne T. Methotrexate and azathioprine reduce the frequency of infusion reactions during infliximab treatment. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S782.
- Genovese MC, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Etanercept in early erosive rheumatoid arthritis (ERA Trial): clinical and radiographic data. RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S208, Poster 208.
- Geusen P, Alten R, Rovinsky J, Sloan V, Krammer G, Kralidis G, Richardson P. Efficacy, safety and tolerability of lumiracoxib in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomized double-blind study. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S544.
- Gutcher I & Becher B. *J Clin Invest* 2007;117(5):1119-1127
- Hawkey C, Hoexter G, Richard D, Gitton X, Weinstein W. Lumiracoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor, has improved gastrointestinal safety and tolerability compared with non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a pooled analysis. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Poster 87.
- Hawkins-Holt M, Hochberg MC, Cohen SB, et al. Therapy with biologic agents is not associated with an increased risk of cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S806.
- Jacobsson LTH, Turesson C, Gulfe A, et al. Low incidence of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis patients treated with TNF-blockers. RA--Treatment Safety. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S540.
- Keystone EC, Kavanaugh A, Sharp JT, et al. Sustained radiographic inhibition with adalimumab over 2 years in patients with long standing rheumatoid arthritis (RA). RA--Clinical Aspects II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S741.
- Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, et al. Once weekly administration of 50 mg etanercept : A phase 3 clinical trial. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Presentation 1707.
- Kindt TJ, et al. *Immunology*. 6th ed. New York: WH Freeman; 2007. 2. Curtsinger JM, et al. *J Immunol*. 1999;162(6):3256-62.
- Le Loet X, Nordstrom D, Rodriguez M, et al. Safety of anakinra added to traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with active rheumatoid arthritis: results of the OMEGA Trial. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S779.
- Maini RN, Taylor PC, Pavelka K, et al. Efficacy of IL-6 receptor antagonist MRA in rheumatoid arthritis patients with an incomplete response to methotrexate (CHARISMA). RA: Randomized Clinical Trials. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S1704.
- Matsumoto A, Zhao P-L, Cichanowitz N, et al. Etoricoxib is efficacious in patients with rheumatoid arthritis (RA) on concomitant therapy with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and/or low-dose

- corticosteroids. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Poster 209.
- Moreland LW, Cohen SB, Klareskog L, et al. Global safety and efficacy of more than 5 years of etanercept therapy in rheumatoid arthritis. RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S215, Poster 215.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 195. August 2010; 73.
- Perdriger AL, Combe B, Kuntz JL, et al; the Club Rhumatismes et Inflammation, France. A French multicenter retrospective study on the efficacy and safety of infliximab in association with DMARDs other than methotrexate. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Presentation 1613, Poster 456.
- Porter DR, GrigorC, Stirling A, et al. A randomized controlled trial of a strategy of tight control of disease activity in rheumatoid arthritis -- outcome over 18 months. ACR Plenary Session I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S515.
- Ruderman EM, Markenson JA. Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonist therapies: update through June 2002. RA--Treatment Safety. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S541.
- Schiff M, Keystone E, Cush J, et al. Discontinuation of DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis enrolled in RADIUS 1--rates, reasons, and predictors of early drug withdrawal. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S796.
- Schiff MH, Weisman MH, Furst DE, et al. Sustained efficacy of adalimumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis (RA) patients. RA--Clinical Aspects II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S740.
- Silverman E, Spiegel L, Jung LK, et al. Efficacy and safety of leflunomide (LEF) versus methotrexate (MTX) in the treatment of pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Late-Breaking Abstracts. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract LB2.
- Smolen J, van der Heijde DM, Emery P, et al. Methotrexate naive early rheumatoid arthritis (RA) patients with higher baseline ESR and CRP derive greater radiographic benefit from initiating treatment with a combination of infliximab and methotrexate. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Presentation LB4, Poster 513.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(4):631-7.
- Smolen JS, Emery P, Bathon J, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(suppl 1):64. Abstract.
- Stern RL, Kazi S, Wolfe F. Dose escalation of infliximab in clinical practice: data from two large rheumatology clinics in Dallas, Texas. RA--Treatment II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S792.
- Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, et al. Safety data from 48 weeks follow-up of a randomized controlled trial of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S204, Poster 204.
- Tanaka Y. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1150-8).
- van de Putte LBA, Rau R, Burmester G-R, et al. Sustained 5-year efficacy of adalimumab Monotherapy in DMARD-refractory rheumatoid arthritis (RA). RA--Clinical Aspects II. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S739.
- van der Heijde D, Klareskog L, DeJager J, et al. Radiographic outcomes of a double-blind study of etanercept and methotrexate, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis (the Tempo Trial). RA--Treatment I. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S206, Poster 206.
- Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Holmes RH, Curtis SP. Improved upper-GI safety with etoricoxib compared with nonselective cyclooxygenase inhibitors (NSAIDs). Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Poster 66.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-TNF therapy in 18,572 patients. RA--treatment safety. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Abstract S543.
- Yazici Y, Simsek I. Treatment options for rheumatoid arthritis beyond TNF-inhibitors. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2010 Sep; 3(5):663-6.
- Zhou H, Buckwalter M, Mayer P, et al. Pharmacokinetics (PK) of etanercept are unaltered by concurrent administration of methotrexate (MTX) in rheumatoid arthritis (RA) patients. Program and abstracts of the American College of Rheumatology 67th Annual Scientific Meeting; October 23-28, 2003; Orlando, Florida. Presentation 253, Poster 253.

**Naturaleza:** Informe de investigación original  
**Enfermedad autoinmune:** Vasculitis. Púrpura de Schönlein Henoch

**Área:** Enfermedades Autoinmunes Sistémicas  
**Recibido** 30/06/2016 - **Aceptado** 25/09/2016

## Evaluación de factores predictores de nefropatía en pacientes pediátricos con diagnóstico de púrpura de Schönlein Henoch

*Predictors of long-term renal involvement in pediatric patients with Schönlein Henoch purpura*

Jesica Trigüy<sup>1</sup>, Ana Laura Tolin<sup>1</sup>, Sonia Peña<sup>1</sup>, Ángela Gallardo<sup>1</sup>, Mónica Kiper<sup>1</sup>, Federico Nanfaro<sup>2</sup>.

### Resumen

**Introducción:** la púrpura de Schönlein Henoch (PSH) es el tipo de vasculitis leucocitoclástica más frecuente en la infancia. Se han descrito factores de mal pronóstico como vasculitis intestinal y afectación renal inicial que predicen la evolución de la función renal a largo plazo. Evaluamos cuáles fueron los parámetros clínicos y de laboratorio que predijeron la afectación renal persistente en pacientes pediátricos con PSH.

**Objetivos:** evaluar factores de riesgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio al momento del debut, a los 6, 12 y 24 meses de la enfermedad, de mal pronóstico asociados a compromiso renal en pacientes con PSH en Hospital Notti Mendoza Argentina desde 2004 a 2010.

**Resultados:** se evaluaron 94 pacientes. El 44,7 % tuvieron seguimiento de 12 meses y 14,9 % de 24 meses. El 21 % de los pacientes tenían hematuria y/o proteinuria a los 6 meses de seguimiento. Los valores de VSG acelerada y la enterorragia fueron significativos como predictores del compromiso renal a los 6 meses.

La hematuria macroscópica y proteinuria en rango nefrótico inicial se correlacionaron en forma muy significativa con la afectación renal a los 6 meses.

La hematuria microscópica al debut de la enfermedad se correlacionó en forma significativa con el compromiso renal a los 12 meses. A los 24 meses, 10 % de los que tuvieron afectación renal inicial, persistió con compromiso renal.

**Conclusiones:** la presencia de vasculitis abdominal y de proteinuria y/o hematuria al comienzo de la enfermedad constituyen factores marcadores significativos de evolución al compromiso renal persistente.

**Palabras claves:** púrpura Schönlein Henoch, niños, nefritis, vasculitis leucocitoclástica, enterorragia, hematuria.

### Abstract

**Introduction:** *Schönlein Henoch Purpura is the most common vasculitis in childhood. Severity of intestinal vasculitis and renal involvement at disease onset have been advocated as risk factors which predict worse renal outcome in the long-term.*

*Our aim is to assess the association of clinical and laboratory parameters at disease presentation with permanent or long-standing renal disease in patients with Schönlein Henoch Purpura.*

**Objetivos:** *Assess epidemiological, clinical and laboratory risk factors at disease onset, 6, 12 and 24 month and correlate them with renal outcome in patients with the diagnosis of Schönlein Henoch Purpura, seen in Hospital Notti from 2004 to 2010.*

**Results:** *Ninety four patients with Schönlein Henoch Purpura were seen during the period of observation. Forty four percent reached a mean of 12 months of follow up, and 14.9%, 24 months. Twenty one percent of patients had renal affection (hematuria and/or proteinuria) at 6 month from disease onset. Accelerated ESR and gastrointestinal bleeding at onset were significantly associated with renal affection evaluated at 6 month. Macroscopic hematuria and nephrotic range proteinuria at disease presentation were very significantly correlated with renal disease at 6 month. Microscopic hematuria at onset was significantly associated with renal involvement at 12 months. Ten percent of patients persisted with renal involvement since the beginning of the illnesses at 24 months.*

**Conclusion:** *We found that gastrointestinal vasculitis and renal involvement (proteinuria and/or hematuria) at disease onset are significant risk factors of persistent renal disease.*

**Keywords:** *Schönlein Henoch Purpura, children, nephritis, leucocytoclastic vasculitis, intestinal bleeding, hematuria*

<sup>1</sup>Hospital Dr. Humberto Notti.  
Servicio de Inmunología.  
Mendoza. Argentina.

Jesica Trigüy  
jesicatriguy@hotmail.com

Ana Laura Tolin  
analaura\_t@yahoo.com

Sonia Peña  
sonimariana@hotmail.com

Ángela Gallardo  
anggall2009@hotmail.com

Mónica Kiper  
monikiper@hotmail.com

<sup>2</sup>Hospital Carlos Pereyra.  
Instructor Médico.

Federico Nanfaro  
fnanfaro@gmail.com

Los autores manifiestan no poseer  
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Hosp. Dr. Humberto J. Notti.  
Bandera de los Andes 2603.  
5519 Guaymallen.  
Mendoza. Argentina.  
jesicatriguy@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La púrpura de Schönlein Henoch (PSH) es el tipo de vasculitis leucocitoclástica más frecuente en la infancia (1-5), que se caracteriza por depósitos de inmunoglobulinas tipo IgA en la pared de los pequeños vasos sanguíneos. (1,2,4,6-8). Clínicamente se presenta como púrpura palpable a predominio de miembros inferiores, no trombocitopénica, más dolor abdominal, artralgias o artritis, con histopatología compatible y/o compromiso renal (según definición y clasificación de EULAR/PRINTO Ankara 2008) (9,10).

En el 50 % de los pacientes se evidencia antecedentes de infecciones respiratorias recientes o vacunación (10,11).

Se han descrito factores de mal pronóstico como vasculitis intestinal y afectación renal inicial que predicen la evolución de la función renal a largo plazo (3,4,8,12-15). Algunas de las descritas son alteraciones transitorias, pero un porcentaje de pacientes persisten con manifestaciones clínicas y pueden progresar hacia la insuficiencia renal, hipertensión arterial o glomerulonefritis (16). Asimismo se describe en el seguimiento prolongado de los pacientes que aproximadamente un tercio de los mismos presenta recaídas de la enfermedad dentro de los 2 años de seguimiento (1,6,8).

Es nuestro propósito, evaluar cuáles son los parámetros clínicos y de laboratorio que predicen la evolución a la afectación renal persistente en pacientes pediátricos con púrpura de Schönlein Henoch.

### OBJETIVOS GENERALES

Evaluar los factores de riesgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio presentes al debut de la enfermedad, de mal pronóstico predictivos de evolución desfavorable de la afectación renal en los pacientes con púrpura de Schönlein Henoch que consultaron en el Servicio de Inmunología de Hospital H. Notti desde los años 2004 a 2010.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Correlacionar las manifestaciones epidemiológicas y clínicas al debut con la evolución de la enfermedad.

Evaluar al debut datos de laboratorio general e inmunológico y correlacionarlos con evolución y el compromiso renal posterior.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 2 a 15 años de edad que consultaron en el Servicio de Inmunología del Hospital H. Notti desde los años 2004 a 2010, en forma ambulatoria o internados.
2. Seguimiento mínimo de 6 meses.
3. Todos los padres y/o pacientes fueron informados y manifestaron su conformidad al ingresar al seguimiento. Se les explicó que los datos de la clínica y valores de exámenes de laboratorio podrían ser utilizados en publicaciones preservando la identidad del paciente.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con cuadro clínico de púrpura de otra etiología (secundaria a medicamento, drogas, enfermedades virales, autoinmunes, trombocitopénicas etc.).
2. Pacientes que no posean evaluación clínica y de laboratorio inicial completa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, correlacional, no experimental, longitudinal.

La recolección de datos se llevó a cabo a través del análisis de las Historias Clínicas Hospitalarias centralizadas de pacientes pediátricos con diagnóstico de certeza de púrpura de Schönlein Henoch que consultaron en el Hospital H. Notti desde los años 2004 a 2010 y que se mantuvieron en seguimiento.

Se dividieron a los pacientes en dos grupos: los que no presentaron compromiso renal y el grupo que a los 6 o 12 meses tuvieron afección renal.

Se analizaron las variables:

1. Datos epidemiológicos: edad y sexo del paciente, antecedente de infecciones o vacunación previa al inicio de la enfermedad.
2. Manifestaciones clínicas: signo-sintomatología presentada al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento en piel, aparato osteoarticular, tejido celular subcutáneo, aparato gastrointestinal, renal y del SNC. El compromiso renal fue definido en: hematuria microscópica, hematuria macroscópica, proteinuria en rango no nefrótico, nefrótico y/o caída de filtrado.
3. Exámenes complementarios al debut: laboratorio general, inmunológico y de evaluación de la función renal (ANEXO I).
4. Exámenes complementarios a los 6 meses y en un grupo de pacientes a los 12 y 24 meses.

Definición de recaída

Presencia de un nuevo episodio (cutáneo, articular, abdominal y/o renal) luego de un período de 30 días asintomático.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPI INFO versión 3.5.3 año 2011. Se utilizó *test* de Fisher, método chi cuadrado y se realizó regresión lineal. Se fijó como variables estadísticamente significativas las que presenten  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Desde el año 2004 a 2010 consultaron en el Servicio de Inmunología del Hospital Dr. H. Notti, un total de 161 pacien-



tes con diagnóstico de certeza PSH. Del total, 94 pacientes (58,38 %) cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 94 pacientes, 42 (44,7 %) tuvieron un seguimiento de 12 meses y 14 pacientes (14,9 %) un seguimiento de 24 meses.

Al debut de la enfermedad, el 35 % (33/94) de los pacientes presentó compromiso renal (ya sea hematuria microscópica, macroscópica o hematuria con proteinuria) (Tabla 1).

Persistieron con compromiso renal a los 6 meses 20 pacientes (21,27 %) y a los 12 meses 6 pacientes (hematuria microscópica con o sin proteinuria en rango no nefrótico) (14,3 %).

**Tabla 1. Datos epidemiológicos y clínicos al debut**

Datos epidemiológicos	Debut (n = 94)
<b>Sexo</b>	
Masculino	44 (47%)
Femenino	50 (53%)
Edad (promedio en años)	7,88 (3,44 - 13,16)
Infecciones previas	41 Pacientes (43%)
<b>Manifestaciones clínicas</b>	
Piel	94 (100%)
Osteoarticular	82 (87,2%)
Dolor abdominal	59 (62,7%)
Edema subcutáneo	8 (8,51%)
Enterorragia	14 (14,89%)
Hipertensión arterial (hta)	3 (3,19%)
Convulsiones	3 (3,19%)
Orquitis	4/44 (3,76%)
Renal	33/94 (35%)
Hematuria microscópica	25 (26,59%)
Hematuria macroscópica	9 (9,54%)
Proteinuria no nefrótica	17 (18,08%)
Proteinuria en rango nefrótico	6 (6,38%)

Se describen en la tabla 1 los datos epidemiológicos y clínicos al debut de la enfermedad.

Se realizó el análisis de los parámetros de laboratorio al debut de la enfermedad comparándolos en los pacientes que a los 6 meses presentaron compromiso renal con el grupo que no lo presentó. Los valores de VSG acelerada se asociaron al compromiso renal a los 6 meses. El resto de los estudios de laboratorio analizados no mostraron asociación estadísticamente significativa (Tabla 2).

**Tabla 2. Datos de laboratorio al debut. Valores de laboratorio al debut en pacientes con y sin compromiso renal a los 6 meses**

Laboratorio	Sin compromiso renal (n = 74)	Con compromiso renal (n = 20)	T. Fisher
Anemia	15 % (3/20)	21 % (13/62)	0,54
VSG <sup>+</sup> AUM	100 % (9/9)	64 % (25/39)	0,0312*
IgA AUM	31,3 % (5/16)	27,6 % (16/58)	0,499
IgE AUM	57,1 % (8/14)	50 % (27/54)	0,43
IgG AUM	6,7 % (1/15)	5,3 % (3/57)	0,616
IgM AUM	6,7 % (1/15)	18,2 % (10/55)	0,258
FAN <sup>+</sup> positivo	5 % (1/20)	9 % (6/66)	0,48
CH50 <sup>+</sup> DISM	5,3 % (1/19)	7,7 % (3/39)	0,603
C4 DISM	9,1 % (1/11)	13,2 % (5/38)	0,592
C3 DISM	9,1 % (1/11)	2,6 % (1/38)	0,402

\*VSG: velocidad de eritrosedimentación. †FAN: factor antinúcleo. ‡CH50: complemento hemolítico total.

Se realizó la correlación de datos epidemiológicos y clínicos al debut de los pacientes que presentaron compromiso renal a los 6 meses de seguimiento. Se encontró que las variables epidemiológicas como sexo, edad, antecedentes de infecciones y vacunas no fueron estadísticamente significativas como predictores del fallo renal a los 6 meses. Respecto a la clínica, la única variable estadísticamente significativa fue enterorragia ( $p < 0,05$ ). En cuanto al compromiso renal inicial se observó que la hematuria macroscópica se corre-

**Tabla 3. Correlación de datos epidemiológicos y clínicos al debut y compromiso renal a los 6 meses de seguimiento**

Datos epidemiológicos	Pacientes (n = 94)	Sin compromiso renal (n = 74)	Con compromiso renal (n = 20)	T. Fisher
<b>Datos epidemiológicos</b>				
Antecedente infecciones		62,5 % (35/56)	54,5 % (6/11)	0,431
Recídas (más de 2)		0 %	5 % (1/20)	0,416
Sexo masculino		18,19 % (8/44)	81,81 % (36/44)	0,2225
<b>Manifestaciones clínicas</b>				
Dolor abdominal		60 % (45/74)	70 % (14/20)	0,314
Enterorragia		10,8 % (8/74)	30 % (6/20)	0,04 *
Hta		2,7 % (2/73)	5 % (1/20)	0,52
<b>Renal</b>				
Hematuria microscópica		17,6 % (13/74)	60 % (12/20)	0,0036 *
Hematuria macroscópica		4,1 % (3/74)	30 % (6/20)	0,0025 *
Proteinuria no nefrótica		9,5 % (7/74)	50 % (10/20)	0,00017 *
Proteinuria en rango nefrótico		0 %	30 % (6/20)	0,000047 *

lacionó en forma muy significativa con la afección renal a los 6 meses ( $p < 0,005$ ) (Tabla 3).

En los pacientes que tuvieron seguimiento de un año se observó que la hematuria microscópica al debut de la enfermedad se correlacionó en forma estadísticamente significativa con

**Tabla 4. Seguimiento de los pacientes a los 12 meses con compromiso renal**

	Debut (n = 94)	12 Meses (n = 42)
Compromiso renal	32 (34 %)	6 (14,3 %)
Hematuria microscópica	25 (26,59 %)	4/6 (67 %)
Hematuria macroscópica	9 (9,54 %)	0
Proteinuria no nefrótica	17 (18,08 %)	3/6 (50 %)
Proteinuria en rango nefrótico	6 (6,38 %)	0

el compromiso renal a los 12 meses ( $p < 0,05$ ). El resto de las variables del debut analizadas no mostraron asociación significativa (Tabla 4).

A los 24 meses 14 pacientes (15 %) permanecieron en seguimiento por el servicio. De ellos 3 pacientes persistieron desde el debut con compromiso renal (este último dado por persistencia de hematuria microscópica con o sin proteinuria en rango no nefrótico).

#### RECAÍDAS

Doce pacientes de 94 (12,76 %) presentaron recaída de la enfermedad. Promedio de meses entre el debut y la recaída, 9,83 meses. En los primeros 6 meses: 8/12 pacientes (66,67 %). Entre los 6 meses y los 2 años, 2/12 pacientes (16,67 %). Después de los 2 años, 2/12 pacientes (16,67 %).

Ningún paciente con manifestaciones iniciales sólo en piel o a nivel osteoarticular tuvo recaída, siendo el tipo de recaída más frecuente manifestaciones de piel (10/12 pacientes), hematuria microscópica (6/12 pacientes) y proteinuria no nefrótica (5/12 pacientes).

#### DISCUSIÓN

La púrpura de Schönlein Henoch es una vasculitis sistémica frecuente de la infancia con sintomatología característica de diagnóstico clínico (1,2,10). En nuestro trabajo buscamos identificar qué factores del debut se asociaron a enfermedad renal persistente y que sean de ayuda al médico tratante para la toma de decisiones, para seleccionar qué estudios iniciales tienen valor pronóstico y para enfatizar en la importancia del seguimiento en pacientes seleccionados.

Se evaluó un grupo importante de pacientes con seguimiento prolongado, determinándose en ésta serie que un 21 % de los pacientes tenían compromiso renal, definido como presencia de hematuria y/o proteinuria a los 6 meses de seguimiento. En la bibliografía hay distintos porcentajes descriptos (16 – 45 %) (16). Un grupo menor controlado hasta los 12 meses mostró 14 % de pacientes con persistencia de compromiso renal. Ninguno de éstos pacientes presentó caída de la función renal, a diferencia de lo descripto en otros trabajos en los cuales hasta un 26 % presentaron mal pronóstico renal (Insuficiencia renal e Insuficiencia renal crónica terminal) (16).

De las variables epidemiológicas analizadas (sexo, edad, infecciones previas, u otros antecedentes), no se encontró asociación significativa con daño renal persistente. Se reporta en algunos trabajos (11,12,14,15) la predominancia de sexo masculino y edad mayor a 8 años como factores asociados a mayor compromiso renal, lo cual no se evidenció en nuestra serie.

La asociación descrita en la literatura con infección por estreptococo (11), no pudo ser siempre evaluada dado que no todos los pacientes contaban con el cultivo de fauces.

Analizando las manifestaciones clínicas al debut asociadas a mal pronóstico renal, encontramos la presencia de enterorragia ( $p < 0,05$ ) como signo de vasculitis sistémica severa, lo cual concuerda con lo descripto por otros autores (3,8,12).

La presencia de hematuria y/o proteinuria al debut, se asoció a persistencia de manifestaciones renales, con una relación directa, es decir a mayor severidad del cuadro inicial, mayor afectación renal al seguimiento. La hematuria macroscópica se correlacionó en forma muy significativa con la afección renal a los 6 meses ( $p < 0,005$ ). La hematuria microscópica y la proteinuria en rango no nefrótico también se asociaron. La proteinuria en rango nefrótico inicial fue la variable que en forma estadísticamente significativa más se asoció al compromiso renal a los 6 meses. Esto coincide con lo publicado previamente (4,13,14,15).

Respecto a los parámetros de laboratorio del debut, se observó que la VSG acelerada, se asoció al compromiso renal a los 6 meses. El resto de los estudios de laboratorio analizados no mostraron asociación estadísticamente significativa. Sin embargo se pudo observar una tendencia en los pacientes con cuadros más severos o mayor número de recaídas, a presentar al debut niveles séricos de inmunoglobulinas A y E más elevados que el resto de los pacientes. Esto coincide con lo publicado en otras series (11,12).

Si bien al debut se detectaron algunos marcadores de autoinmunidad como anticuerpo antinuclear, éstos tendieron a negativizarse durante la evolución, quizás como asociación transitoria vinculada a infección.

Es de destacar que el 80 % de las recaídas ocurrieron en los primeros dos años de seguimiento, siendo la mayoría, 8/12 pacientes, durante los primeros seis meses. La mayoría de las recaídas fueron leves. El tipo de recaída más frecuente es a nivel cutáneo. Los pacientes que al debut no presentaron dolor abdominal o signos renales no presentaron recaídas.

El número de recaídas no mostró asociación significativa con la evolución.

Respecto al seguimiento de los pacientes a los 12 y 24 meses del debut, si bien el número fue menor, podemos inferir

que esto se debió a la buena evolución de la enfermedad luego de los primeros seis meses.

A los 12 meses, presentaron compromiso renal 6 pacientes (14 %), hematuria microscópica con o sin proteinuria en rango no nefrótico. En otras series con seguimiento mayor el 26 % de los pacientes continuaron con afectación renal persistente (16).

Se observó que la hematuria microscópica al debut de la enfermedad se correlacionó en forma estadísticamente significativa con el compromiso renal a los 12 meses ( $p < 0,05$ ). El resto de las variables del debut analizadas no mostraron asociación significativa. La proteinuria no nefrótica a los 6 meses ( $p < 0,05$ ) y la hematuria microscópica ( $p < 0,005$ ) sí se correlacionaron en forma estadísticamente significativa con el compromiso renal a los 12 meses.

A los 24 meses 3 (10 %) pacientes persistieron desde el debut con compromiso renal (este último dado por persistencia de hematuria microscópica con o sin proteinuria en rango no nefrótico). De las variables analizadas en ninguna se encontró relación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con el compromiso renal a los 12 meses.

## CONCLUSIONES

Del presente estudio se puede concluir que los pacientes con vasculitis sistémica de tipo Schönlein Henoch padecen una enfermedad que si bien en general es considerada no severa, un porcentaje de los mismos pueden desarrollar compromiso renal persistente. La gravedad del mismo que debe ser evaluado por técnicas más específicas, como la biopsia renal, marca el pronóstico.

Buscamos elementos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio al momento del debut de la enfermedad que nos permitan inferir cuáles serán los pacientes que desarrollen lesiones renales persistentes.

Encontramos que la presencia de vasculitis abdominal como rasgo clínico y la de proteinuria y/o hematuria al comienzo de la enfermedad constituyen factores marcadores significativos de evolución al compromiso renal persistente.

Estos hallazgos encontrados determinan que los pacientes que los presenten requieran un seguimiento clínico estricto los primeros seis meses (por la frecuencia de recaídas) y a permanecer al menos 2 años en control.

Los pacientes con manifestaciones severas o en aquellos en quienes se sospeche otra patología con afectación renal, requerirán laboratorio específico a criterio del especialista, ya que en los cuadros típicos, el laboratorio inmunológico no fue pronóstico.

## ANEXO I. DEFINICIONES Y VALORES NORMALES

### Hematuria

Presencia de sangre en la orina, y específicamente a la presencia de 5 o más hematíes en un sedimento urinario.

### Hematuria microscópica

Presencia de sangre en la orina en una cantidad que sólo puede ser detectada mediante el microscopio, y específicamente entre 5 y 100 hematíes por campo en sedimento orina.

### Hematuria macroscópica

Orina que adquiere color rosado o rojizo dependiendo de la intensidad, teniendo en cuenta que más de 100 hematíes/campo produce hematuria macroscópica, basta con 1ml. de sangre para teñir un litro de orina. Puede acompañarse de coágulos o no.

### Proteinuria en rango fisiológico

Proteinuria cuantificada en orina de 24 hs menor a 5 mg/Kg/día o menor a 4 mg/m<sup>2</sup> s.c./hora.

### Proteinuria en rango no nefrótico

Proteinuria en orina entre 5 mg/Kg/día o 4 mg/m<sup>2</sup> s.c./hora hasta 50 mg/Kg/día o 40 mg/m<sup>2</sup> s.c./hora.

### Proteinuria en rango nefrótico

Proteinuria mayor a 50 mg/Kg/día o mayor a 40 mg/m<sup>2</sup> s.c./hora.

### Dosaje de inmunoglobulinas

Se cuantificaron a través de técnica de Inmunodifusión radial o turbidimetría y se tomaron como valores de referencia 2 desvíos estándar por encima y por debajo de la media para edad y sexo.

### FAN

A través de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células Hep 2.

### CH50

Se realizó a través de la técnica por lisis de glóbulos rojos de carnero, valor de referencia normal fue entre 70 y 150.

### C3 y C4

Se cuantificaron por técnica de inmunodifusión radial valores de referencia: C3, 80 a 160 y C4, 20 a 40.

### ANCA

Autoanticuerpos anti citoplasma de neutrófilo, por inmunofluorescencia y/o ELISA.

### VSG

Se cuantificó por método manual con pipetas para eritro de Westergreen. Valor normal menor a 20 mm/h.

**Creatinina**

Se evaluó por técnica colorimétrica. Valor normal hasta 1 mg/dl.

**Enterorragia**

Sangrado macroscópico por vía rectal.

**Dolor abdominal**

Dolor moderado o severo que impide la alimentación, no adjudicable a la medicación que no responde a antiácidos o analgésicos. Asociado a vasculitis intestinal.

**Compromiso Osteoarticular**

Artritis simétrica y/o artralgia.

**HTA**

Valores de tensión arterial por encima del pc 95 para edad y sexo.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Cassidy, James y Ross Petty. Textbook of pediatric Rheumatology. 5ta edición. Philadelphia. Elsevier. 2005.
2. Ruddy, Shaun y Edward Harris. Kelley´s Reumatología. 6ta edición. Madrid. Marbán. 2003.
3. Ballinger, Susan. Henoch Schönlein Purpura. Current Opinion in Rheumatology. 2003;15:591-594.
4. Coppo, R y G. D'Amico. Factors predicting progression of IgA nephropaties. Journal of Nephrology. 2005;18:503-512.
5. Chang, Wen-Liang y Yao-Hsu Yang. Renal manifestations in Henoch-Schönlein Purpura: a 10 year clinical study. Pediatr Nephrol. 2005; 20:1269-1272.
6. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Inmunología básica y clínica. Manual moderno. 10ma edición. Buenos Aires. 2002.
7. Jauhola, Outi y Jaana Ronkainen. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schönlein Purpura: a 6 month prospective study. Arch Dis Child. 2010; 95: 871-876.
8. Shin, Ji y JM Park. Predictive factors for nephritis, relapse and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein Purpura. Scand J Rheumatol. 2006;35:56-60.
9. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakaloglu A, Herlin T, et al. EULAR/PRINTO/PRES Criteria for Henoch-Schönlein Purpura, childhood Polyarteritis Nodosa, childhood Wegner granulomatosis and childhood Takayasy arteritis Part II: Final classification criteria. (Ankara 2008) Ann Rheum Dis 2010;69:798-806.
10. Rai, Anup y Cynthia Nast. Henoch – Schönlein Purpura nephritis. J Am Soc Nephrol. 1999;10:2637-2644.
11. Jauhola, Outi y Jaana Ronkainen. Renal manifestations of Henoch – Schönlein Purpura in a 6 month prospective study of 223 children. Arch Dis Child. 2010;95:877-882.
12. De Almeida, JL, Campos LM, Paim LB, Leone C, Koch VH, et al. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: multivariate analysis of initial prognostic factors. Revista J pediatr. 2007;83:3:259-266.
13. Narchi, H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch – Schönlein Purpura with normal and minimal urinary findings: a systematic review. Arch Dis Chile. 2005; 90:916-920.
14. Eleftheriou, Despina y Paul Brogan. Vasculitis in children. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2009;23:309-323.
15. Edström Halling, Stella y Magnus P. Söderberg. Predictors of outcome in Henoch – Schönlein nephritis. Pediatr Nephrol. 2010;25:1101-1108.
16. J. Ronkainen, M. Ala-Houhala, N.-P. Huttunen, T. Jahnukainen, O. Koskimies. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria, Clinical Nephrology 2003;60:80-84.

Naturaleza: Casos clínicos      Área: Inmunodermatología  
Enfermedad autoinmune: Psoriasis      Recibido 21/10/2016 - Aceptado 01/11/2016

# Secukinumab en pacientes con psoriasis de difícil manejo terapéutico

## *Secukinumab in patients with difficult-to-treat psoriasis*

Gabriel Magariños<sup>1</sup>, Carla Castro<sup>1</sup>, Javier Ubogui<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Psoriahue Medicina Interdisciplinaria

Gabriel Magariños  
gabriel.magarinos@gmail.com

Carla Castro  
charliecastelman@yahoo.com

Javier Ubogui  
javierubogui@gmail.com

### Resumen

Presentamos tres pacientes con psoriasis en placa severa de difícil manejo terapéutico debido a falla primaria o secundaria a otras terapias biológicas, y a la presencia de compromiso de palmas y plantas en un caso. Secukinumab se presenta como una poderosa alternativa frente a este tipo de desafíos terapéuticos.

**Palabras claves:** psoriasis, secukinumab, psoriasis palmo-plantar, ustekinumab, adalimumab, resultado del tratamiento.

### Abstract

*We present three difficult to treat severe plaque psoriasis patients because of primary or secondary loss of efficacy with other biological therapies, and palmo-plantar involvement in one case. Secukinumab shows itself as a powerful alternative to affront this kind of therapeutic challenges.*

**Keywords:** psoriasis, secukinumab, palms and soles psoriasis, ustekinumab, adalimumab, treatment outcome.

### Conflicto de intereses

El Dr Magariños recibe honorarios como investigador, actividades de asesoramiento eventual y/o conferencias de: AbbVie, Eli Lilly, Janssen Cilag, Novartis y Pfizer.  
La Dra Carla Castro recibe honorarios como investigador y/o por conferencias de AbbVie, Eli Lilly y Novartis.  
El Dr Javier Ubogui recibe honorarios como investigador y/o por conferencias de AbbVie, Eli Lilly, Janssen Cilag, Novartis y Pfizer.

### AUTOR PARA CORRESPONDENCIA:

Gabriel Magariños.  
Bulnes 1937 2° "A"  
C14225DKG CABA Argentina.  
gabriel.magarinos@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, mucosas y articulaciones, de patogenia inmunomediada, que se asocia a un importante deterioro físico, psicológico y de la calidad de vida (1, 2). La psoriasis en placa es su forma clínica más común (3). Los pacientes con psoriasis en placa de palmas y plantas pueden experimentar un significativo deterioro físico pese a la relativamente pequeña superficie afectada, y un marcado impacto en su calidad de vida (4). Adicionalmente los tratamientos disponibles para esta forma de psoriasis son relativamente inefectivos, difíciles de administrar y/o limitados por sus efectos adversos (5). En este contexto, las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a severa. Los biológicos actualmente aprobados para dicha indicación incluyen a

los anti TNF (adalimumab, etanercept e infliximab), el inhibidor de IL12/IL23 (ustekinumab) y el inhibidor de IL17 (secukinumab). Sin embargo, está establecido claramente que es un problema común la pérdida de eficacia de los biológicos a lo largo del tiempo, en especial con los anticuerpos anti TNF, jugando la inmunogenicidad un papel relevante en dicho proceso (6). Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano, recombinante, de alta afinidad, que se une y neutraliza la IL17A. Se aplica en forma subcutánea a dosis de 300 mgr en semanas 1 a 4 y luego 300 mgr cada 4 semanas. En los estudios de fase 3 ha demostrado elevados niveles de eficacia y seguridad (7). Los siguientes casos clínicos muestran la utilidad de contar con esta nueva alternativa terapéutica en pacientes con psoriasis de difícil manejo.

## PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

## CASO 1

Paciente de sexo femenino, de 53 años, con psoriasis en placa y palmo-plantar severa y recalcitrante de 22 años de evolución, sin respuesta significativa a terapias tópicas, metotrexate, acitretin y PUVA tópico. Desde el punto de vista de las comorbilidades presentaba dislipemia y elevado índice de masa corporal, con un peso de 90 kgr. En julio de 2014 se le inició tratamiento con ustekinumab, logrando a las 12 semanas una respuesta ppPASI 50. Sin embargo, en marzo de 2015 pierde respuesta y frente al rebrote se comienza a tratar con metotrexate, agregándose adalimumab en el mes de julio, con lo cual llega a una respuesta ppPASI 40 en 16 semanas. La paciente vuelve a perder respuesta y en abril de 2016 se encontraba con PASI 10,2 DLQI 22 y PGA palmo-plantar 4/4 (Figura 1). Inició secukinumab en junio de 2016 y en el mes de octubre ya ha logrado una respuesta ppPASI 90, con PGA palmo-plantar 1/4 (Figura 2), acompañada de una significativa mejoría en la calidad de vida con DLQI 1 y PASI 1,2.



Figura 1. Caso 1: paciente con PGA 4/4 pretratamiento con secukinumab.



Figura 2. Caso 1: paciente con PGA 1/4 postratamiento con secukinumab

## CASO 2

Paciente de sexo masculino de 65 años, con psoriasis en placa severa y recalcitrante de 25 años de evolución, sin respuesta significativa a metotrexate y con respuesta paradójica a la fototerapia y helioterapia. Recibió etretinato con escasa respuesta y muy marcados efectos adversos (alopecia, anoniquia, xerosis, queilitis), por lo cual también se descartó como opción terapéutica. Desde el punto de vista de las comorbilidades presentaba síndrome metabólico asociado a diabetes mellitus no insulino requiriente y un elevado índice de masa corporal, con un peso de 108 kgr. Comenzó tratamiento con adalimumab en febrero de 2011, manteniendo una respuesta PASI 50 hasta agosto de 2013, momento en que experimentó un rebrote completo de su psoriasis. Inició entonces ustekinumab a dosis de 90 mgr, mostrando falla primaria a dicha medicación, sin ninguna respuesta clínica. Desde enero de 2014 hasta noviembre de 2015 utilizó infliximab, con una respuesta inicial PASI 50 pero con pérdida de respuesta secundaria. Hacia abril de 2015 el paciente presentaba un compromiso muy severo con 60% de superficie cutánea afectada, PASI 27 y DLQI 30 (Figura 3). Inició en ese momento secukinumab, obteniendo en agosto de 2016 una respuesta PASI 75, con presencia de lesiones remanentes solo a nivel de las regiones pretibiales de los miembros inferiores (Figura 4).



Figura 3. Caso 2: paciente con severo compromiso de miembros inferiores, pre-tratamiento con secukinumab.

## CASO 3

Paciente de sexo masculino de 40 años, con psoriasis en placa severa de 27 años de evolución, con antecedentes de respuesta a metotrexate y acitretin, aunque con falla secundaria a ambas medicaciones. Se recibe al paciente luego que el mismo se hubiera automedicado con clobetasol tópico durante 10 meses en una superficie extensa, lo



Figura 4. Caso 2: paciente con respuesta muy satisfactoria a secukinumab.

que le había ocasionado un síndrome de Cushing. En ese momento el paciente se presentaba con superficie cutánea afectada del 60 %, PASI 18,5 y DLQI 12. Desde el punto de vista de las comorbilidades presentaba una severa dislipemia. En noviembre de 2013 se inicia tratamiento con infliximab logrando una respuesta PASI 90 que persistió hasta septiembre de 2014, momento en que experimentó un rebrote completo. Se comenzó entonces con ustekinumab, obteniendo respuesta PASI 75, pero con un brote de artritis en mayo de 2015, con compromiso de las articulaciones sacroilíacas, columna lumbar y cervical, y de las articulaciones esternoclaviculares y condrocostales. Además, en ese período comenzó a experimentar un cuadro de urticaria crónica idiopática que respondió a antihistamínicos con dosis triple diaria. En junio de 2015 se inició golimumab, el cual mostró falla primaria, por lo que en agosto se rotó a adalimumab. El paciente logró una respuesta PASI 50 con control parcial de su artritis psoriásica, pero sufrió una pérdida de respuesta secundaria a los 7 meses de tratamiento.

Se inició entonces tratamiento con secukinumab en mayo de 2016, habiendo obtenido en octubre de 2016 una respuesta PASI 90 con buen control de su artritis psoriásica.

## DISCUSIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, inmunomediada, prevalente, que afecta aproximadamente al 3 % de la población occidental (8). Las terapias biológicas han revolucionado su manejo terapéutico, logrando inéditos estándares de eficacia y seguridad. Sin embargo, la pérdida de respuesta en el mediano y largo plazo debida fundamentalmente a la inmunogenicidad sigue siendo un problema cotidiano en nuestra práctica (6). Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano, recombinante, de alta afinidad, que se une y neutraliza la IL17A. En un estudio de fase 3 (ERASURE) ha demostrado un 81,6 % de respuesta PASI 75 y 59,2 % de respuesta PASI 90 a las 12 semanas con la dosis de 300 mgr (7). Dicha respuesta sigue en ascenso hasta la semana 16 y se estabiliza, manteniendo una respuesta PASI 90 del 60 % a las 52 semanas, con un excelente perfil de seguridad (9). El hecho que secukinumab mantenga una buena respuesta en el largo plazo tiene relación con su muy baja inmunogenicidad (7, 9-10). Por lo antedicho secukinumab aparece como una excelente opción terapéutica en primera línea de biológicos para la psoriasis, aunque también lo resulta en la necesidad de rotación entre terapias biológicas por falla primaria o secundaria, como ocurre en los casos que aquí presentamos. En un estudio comparativo directo secukinumab mostró superioridad frente a ustekinumab, con un 79 % de respuesta PASI 90 a las 16 semanas, frente a un 57,6 % de ustekinumab (11). Otro punto sensible respecto del desafío terapéutico son algunas topografías que siguen presentando serios problemas para su tratamiento, en especial las palmas y las plantas (4,5). La paciente del caso 1 es un ejemplo ilustrativo de falla a múltiples terapias biológicas, habiendo respondido de forma muy satisfactoria a secukinumab. En un estudio controlado contra placebo secukinumab demostró 68,5 % de mejoría ppPASI a 1,5 años, llegando a pPGA 0/1 en 57,2 % de los pacientes (12). Secukinumab se presenta entonces como una poderosa herramienta terapéutica para los pacientes con psoriasis en placa moderada a severa, con o sin compromiso de topografías especiales, tanto en primera línea como en pacientes con fallas a terapias biológicas previas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
2. de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9:140-7.
3. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197–1204.
4. Pettey AA, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman S. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 271–275.
5. Au SC, Goldminz AM, Kim N et al. Investigator-initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate to severe palmoplantar psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2013; 24: 179–187.
6. Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M et al. (2014a) Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28:1424–30.
7. Richard G. Langley, M.D., Boni E. Elewski, M.D., Mark Lebwohl, M.D., Kristian Reich, M.D., Ph.D., Christopher E.M. Griffiths, M.D., Kim Papp, M.D., Ph.D., Lluís Puig, M.D., Ph.D., Hidemi Nakagawa, M.D., Ph.D., Lynda Spelman, M.B., B.S., Bárður Sigurgeirsson, M.D., Ph.D., Enrique Rivas, M.D., Tsen-Fang Tsai, M.D., Norman Wasel, M.D., Stephen Tyring, M.D., Ph.D., Thomas Salko, B.A., Isabelle Hampele, Ph.D., Marianne Notter, M.S., Alexander Karpov, Ph.D., Silvia Helou, M.D., Ph.D., and Charis Papavassilis, M.D., Ph.D., for the ERASURE and FIXTURE Study Groups. Secukinumab in Plaque Psoriasis —Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med* 2014; July 24: 371;4.
8. Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 870–873.
9. Richard G. Langley, M.D., Boni E. Elewski, M.D., Mark Lebwohl, M.D., Kristian Reich, M.D., Ph.D., Christopher E.M. Griffiths, M.D., Kim Papp, M.D., Ph.D., Lluís Puig, M.D., Ph.D., Hidemi Nakagawa, M.D., Ph.D., Lynda Spelman, M.B., B.S., Bárður Sigurgeirsson, M.D., Ph.D., Enrique Rivas, M.D., Tsen-Fang Tsai, M.D., Norman Wasel, M.D., Stephen Tyring, M.D., Ph.D., Thomas Salko, B.A., Isabelle Hampele, Ph.D., Marianne Notter, M.S., Alexander Karpov, Ph.D., Silvia Helou, M.D., Ph.D., and Charis Papavassilis, M.D., Ph.D., for the ERASURE and FIXTURE Study Groups. Secukinumab in Plaque Psoriasis —Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med* 2014; July 24: 371;4. Supplementary-Appendix.
10. Anette Karle, Sebastian Spindeldreher, and Frank Kolbinger. Secukinumab, a novel anti-IL-17A antibody, shows low immunogenicity potential in human in vitro assays comparable to other marketed biotherapeutics with low clinical immunogenicity. *MABS2016, VOL. 0, NO. 0, 1–15.*
11. Diamant Thaci, MD, Andrew Blauvelt, MD, MBA, Kristian Reich, MD, Tsen-Fang Tsai, MD, Francisco Vanaclocha, MD, Kélli Kingo, MD, PhD, Michael Ziv, MD, BSc, Andreas Pinter, MD, Sophie Hugot, MSc, Ruquan You, MSc, and Marina Milutinovic, MD. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.
12. Alice Gottlieb, MD, John Sullivan, MD, Alexey Kubanov, MD, A Tao, MD, P Regnault, MD, T Fox, MD, J Frueh, MD, Marina Milutinovic, MD. Secukinumab is effective in subjects with moderate to severe palmoplantar psoriasis: 1.5 year results from the GESTURE study. *EADV meeting 2016 Vienna, P2076.*



Naturaleza: Trabajo de revisión      Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas  
Enfermedad autoinmune: Síndrome Antifosfolípido      Recibido 19/10/2016 - Aceptado 24/10/2016

## Síndrome antifosfolípido: tratamiento y el rol de los blancos terapéuticos

*Antiphospholipid syndrome: Treatment and role of therapeutic targets*

Maria Alejandra Peluzzoni<sup>1</sup>, Marina Garcia Carrasco<sup>1</sup>, Gustavo Nasswetter<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.  
Maria Alejandra Peluzzoni  
alejandrapeluzzoni70@yahoo.com.ar  
Marina Garcia Carrasco  
marinagarciacarrasco@hotmail.com  
Gustavo Nasswetter  
gusnasswet@yahoo.com.ar

Los autores manifiestan no poseer conflicto de intereses.

### Resumen

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden autoinmune sistémico caracterizado por trombosis recurrente y/o morbilidad obstétrica en presencia de anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos. Recientes hallazgos en cuanto a la patogenia del SAF han podido dilucidar parte de la fisiopatogenia lo que ayudó a la identificación de potenciales blancos terapéuticos. Se han propuesto varios mecanismos de trombosis y pérdida de embarazos en el SAF. Éstos incluyen la activación de las células endoteliales, monocitos y plaquetas y/o la inhibición de las moléculas anticoagulantes naturales y de los sistemas fibrinolíticos llevados a cabo por los anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo en muchas oportunidades los mecanismos moleculares subyacentes y su relevancia en esta patología en el ser humano permanecen inciertos.

Nuevos agentes terapéuticos como las estatinas, hidroxicloroquina, rituximab, inhibidores del complemento e intervenciones diseñadas para irrumpir las señales patológicas intracelulares están demostrando ser prometedoras en los estudios preclínicos y clínicos.

La anticoagulación indefinida continúa siendo el pilar en el tratamiento del SAF trombótico. A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas sigue siendo dificultoso predecir el riesgo de trombosis en los pacientes asintomáticos portadores de anticuerpos antifosfolípidos.

**Palabras claves:** b2-glicoproteína I, antifosfolípidos, anticoagulante lúpico, trombosis.

### Abstract

*The antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune disorder characterized by recurrent thrombosis and/or obstetrical morbidity in the presence of persistently positive antiphospholipid antibodies. Recent insights into the pathogenesis of APS have begun to elucidate pathophysiology and led to the identification of potential therapeutic interventions.*

*Several mechanisms of thrombosis and pregnancy loss in APS have been proposed. These include activation of endothelial cells, monocytes, and platelets, and/or inhibition of natural anticoagulant and fibrinolytic systems by antiphospholipid antibodies. However, in many cases the underlying molecular mechanisms and their relevance to the human disorder remain uncertain. New therapeutic agents such as statins, hydroxychloroquine, rituximab, complement inhibitors, and interventions aimed at disruption of intracellular signaling pathways have shown promise in preclinical and clinical studies.*

*Indefinite anticoagulation remains the mainstay of treatment for thrombotic APS. Despite advances in diagnostic techniques, it remains difficult to predict thrombotic risk in asymptomatic patients with antiphospholipid antibodies.*

**Keywords:** b2-glycoprotein I, antiphospholipid, lupus anticoagulant, thrombosis.

**CORRESPONDENCIA:**  
Marina Garcia Carrasco.  
Av. Córdoba 2351.  
C1120AAR CABA Argentina.  
marinagarciacarrasco@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno trombofílico autoinmune y sistémico definido por la ocurrencia de trombosis venosa y/o arterial y morbilidad en el embarazo ligados a la presencia de anticuerpos dirigidos contra complejos de proteínas-fosfolípidos (anticuerpos antifosfolípidos) (1). Estos anticuerpos son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y los anticuerpos anti-B2 glicoproteína I (aB2GPI) solos o en combinación.

El síndrome antifosfolípido se clasifica como primario cuando no está vinculado con otra enfermedad de base o secundario si éste se presenta en asociación con otra enfermedad autoinmune principalmente el lupus eritematoso sistémico (LES) (2).

En relación a las manifestaciones trombofílicas y obstétricas del SAF el consenso actual es tratar a pacientes con anticoagulantes orales por períodos prolongados y con la combinación aspirina. Estas recomendaciones se basan en datos obtenidos de estudios randomizados controlados y de otros observacionales para la trombopprofilaxis en pacientes con SAF (2).

En el manejo terapéutico del SAF existen áreas de incertidumbre o “áreas grises” con nula o escasa evidencia que siguen siendo controversiales. Una de ellas es el tratamiento de las manifestaciones no trombofílicas del SAF (o sea que no están incluidas en los criterios de clasificación de Sapporo) como las hematológicas, neurológicas y cardíacas: PTI, corea, mielitis, enfermedad desmielinizante y la valvulopatías (2).

Otra “área gris” la constituyen aquellos pacientes que no cumplen con el criterio serológico de SAF como sucede con los pacientes que presentan bajos títulos de aCL o de anticuerpos anti-B2GPI sin AL.

Para finalizar un pequeño número de pacientes cumplen con los criterios clínicos de SAF pero presentan anticuerpos persistentemente negativos por los cuales se ha acuñado el concepto de SAF seronegativo.

Si bien el manejo terapéutico del SAF está en algunas circunstancias sujeto a controversias, la evaluación y la experiencia son relevantes para decidir la estrategia de tratamiento.

El objetivo principal de esta revisión es abordar el tratamiento actual de las manifestaciones trombofílicas y obstétricas del síndrome antifosfolípido considerando los blancos terapéuticos.

En segundo término desarrollar las opciones de tratamiento de los casos difíciles o aquellos que representan las “áreas grises en SAF” (2-3).

## BLANCOS TERAPÉUTICOS PROPUESTOS PARA EL SAF (3)

- ✍ Lograr la depleción de las células B por medio de anticuerpos monoclonales anti CD20 para reducir la producción de anticuerpos antifosfolípidos.
- ✍ Utilizar pequeños péptidos modulados sobre el dominio V (TIFI) o dominio I de la B2GPI.
- ✍ Inducir el bloqueo de los receptores de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) o de la B2GPI sobre las células blanco como la anexina 2 y los receptores tipo Toll 4 en las células endoteliales y monocitos.
- ✍ Bloqueo del receptor de lipoproteínas en las plaquetas.
- ✍ Inhibición del complemento.
- ✍ Inhibir las vías intracelulares (38 MAPK y la del FNKB), incluyendo la SB203580, BiRB796BS, VX702.
- ✍ Reducir la producción de ácido araquidónico al inhibir las fosfolipasas A2 del citosol (éste es uno de los mecanismos antitrombóticos de la HCQ).
- ✍ Inhibir el factor tisular (FT) por medio de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), pentoxifilina, dilazep: (inhibidor de la adenosina). Defibrotide: (inhibidor del ácido ss-deoxirribonucleico).
- ✍ Anticuerpos monoclonales anti-FT (3).

## TROMBOPROFILAXIS PRIMARIA

Pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin trombosis:

- ✍ Pacientes con diagnóstico de LES: en el 40% de los casos pueden presentar antifosfolípidos positivos.
- ✍ Pacientes con antecedentes de SAF obstétrico (sin episodios de SAF trombofílico).
- ✍ Sujetos sanos con antifosfolípidos positivos.

Hay que tener en cuenta:

1. Títulos de anticuerpos.
2. Persistencia de la seropositividad de los mismos.
3. Qué combinación de antifosfolípidos están presentes.
4. Otros factores de riesgo cardiovascular (factores de riesgo CV).

Cuando existen bajos títulos e intermitentemente positivos de aPL se aconseja no realizar ningún tratamiento.

En los casos de títulos medios o altos de un solo aPL y sin la presencia de otros factores de riesgo CV: no existen guías de tratamiento.

En casos de títulos medios o altos de un solo aPL y con factores de riesgo CV: se considera el uso de aspirina.

En aquellos con dos o tres aPL positivos: profilaxis con aspirina.

## TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA

La trombopprofilaxis secundaria con anticoagulación por tiempo prolongado es la recomendación actual para los pacientes con SAF definido (pacientes que han tenido un

evento trombotico en presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos en 2 o más ocasiones) (1-2).

La evidencia fundamenta esta recomendación que fue publicada en 2011 por expertos luego del 130 Congreso Internacional sobre Anticuerpos Antifosfolípidos (4).

Los pacientes con SAF definido que presentan el primer evento trombotico venoso deberán recibir tratamiento con anticoagulación oral durante un período prolongado con un RIN de 2,0-3,0 (RIN: Ratio Internacional Normalizado). Grado de recomendación: I B basada en 2 ensayos clínicos randomizados y controlados de calidad limitada y estudios observacionales (4).

En caso de tratarse de un evento arterial con diagnóstico de SAF definido la estrategia terapéutica es la anticoagulación oral (ACO) con un RIN de 2,0-3,0 con la combinación de bajas dosis de aspirina (2,4).

Sostener un RIN de 3,0-4,0 tuvo un bajo consenso en la reunión de expertos del 130 Congreso Internacional de Anticuerpos Antifosfolípidos, uno de los argumentos en contra es el elevado riesgo de sangrado como efecto adverso (4).

En relación a la duración de la anticoagulación el comité de expertos recomienda que ésta debe prolongarse en forma indefinida en pacientes con SAF y trombosis (2). Grado de recomendación: I C.

Es de destacar que los pacientes con trombosis y un test positivo para un aPL tienen la misma tasa de recurrencia de trombosis que la población general; entonces éstos pacientes deben recibir trombo profilaxis secundaria como la que reciben los pacientes con trombosis y aPL negativos. Grado de recomendación: I C(2,5).

“ÁREAS GRISES” EN EL TRATAMIENTO DEL SAF (2).

Más allá del tipo de vaso afectado otros factores pueden influir en el riesgo de trombosis en pacientes con aPL positivos. Lo más importante de este concepto es el perfil de anticuerpos positivos que tenga el paciente.

Información obtenida de la evidencia (revisión realizada por Pengo y col.) indica que tener “triple positividad” está fuertemente asociado a mayor trombosis que el hecho de tener sólo un anticuerpo antifosfolípido positivo. No hay evidencia que fundamente un tratamiento más agresivo en éstos pacientes. Sin embargo es importante un seguimiento más frecuente de los mismos con control de los factores de riesgo cardiovasculares habituales y de ACO para mantener el RIN en rango terapéutico (5).

El dilema acerca de cuál es el mejor método de trombo profilaxis para pacientes con AL negativo y valores bajos repetidos de aCL IgG y/o IgM < a 40 IgG o IgM o aB2GPI < al percentilo 99 o AL negativo más IgA aCL o IgA aB2GPI todavía permanece sin poder resolverse (2).

Cuando se sospecha de SAF y los títulos de aPL IgG y/o IgM son negativos es útil dosar los anticuerpos IgA aCL y anti-B2GPI (2).

Hasta que no se reúna más información acerca de este grupo de pacientes, debe ser indicado el tratamiento anticoagulante por un período prolongado tanto en pacientes con SAF definido como en pacientes con alta sospecha de SAF con perfil de anticuerpos negativo (1-2).

#### PUNTOS CLAVE

- ✍ Pacientes con SAF definido con evento inicial trombotico venoso debe ser tratado con ACO por un período prolongado de tiempo con un RIN de 2,0-3,0.
- ✍ Pacientes con SAF definido y trombosis arterial: se han propuesto diferentes opciones terapéuticas:
  1. ACO con un RIN de 3,0-4,0.
  2. Antiagregación solamente.
  3. ACO con un RIN de 2,0-3,0.
  4. Combinar antiagregación y ACO con un RIN de 2,0-3,0.

Nota: estas opciones obedecen al territorio arterial afectado y a la coexistencia de factores de riesgo predisponentes a padecer una recurrencia. Cada una de ellas será ajustada a cada paciente.

#### TRATAMIENTO DEL SAF OBSTÉTRICO

Se recomienda la combinación de bajas dosis de aspirina y heparina de bajo peso molecular (HBPM). La fortaleza de la evidencia es aún materia de discusión.

Para aquellas presentaciones del SAF en las cuales la evidencia es escasa (o no está disponible) la recomendación para el tratamiento es basarse en la clínica del paciente y en la experiencia del médico para la toma de decisiones (2).

El tratamiento con HBPM, hidroxiclороquina y pravastatina en el SAF obstétrico y en pacientes con LES y SAF secundario y, solo con aspirina e HCQ en aquellas embarazadas con LES y aPL positivos sin otros antecedentes obstétricos ha demostrado sus beneficios como se discute en la evidencia disponible más adelante.

#### PACIENTES CON SAF SERONEGATIVO (HALLAZGOS CLÍNICOS SUGESTIVOS Y aPL PERSISTENTEMENTE NEGATIVOS)

Muy discutida su existencia. Sólo se recomienda anticoagulación para el tratamiento de los pacientes con SAF definido. Nivel de recomendación: no hay estudios disponibles, sólo sujeta a la experiencia clínica.

#### PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SAF TROMBÓTICO QUE NEGATIVIZAN LOS aPL A LO LARGO DEL TIEMPO

Se recomienda retirar la ACO discutiendo las características de cada paciente. Nivel de recomendación: basado en 2 series de casos.

## TRATAMIENTO DE CASOS DE SAF REFRACTARIO AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL

**Trombosis recurrente**

- ✍ Monitorear correctamente el RIN.
- ✍ Aumentar la intensidad de la ACO con un RIN > a 3,0.
- ✍ Combinar la ACO con bajas dosis de aspirina o HCQ.
- ✍ Combinar la ACO con rituximab (RTX).

**Morbilidad obstétrica recurrente. Opciones terapéuticas**

- ✍ Indicar bajas dosis de aspirina más allá de 4 semanas antes de la concepción.
- ✍ Iniciar HBPM lo antes posible luego de la concepción.
- ✍ Aumentar la dosis de HBPM, de dosis profilácticas a dosis terapéuticas.
- ✍ Agregar HCQ y bajas dosis de prednisona en el primer trimestre del embarazo.
- ✍ Agregar inmunoglobulina endovenosa al tratamiento convencional de SAF. Nivel de recomendación: basado en la clínica del paciente y en la experiencia del médico para la toma de decisiones (2).

## ROL DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los nuevos anticoagulantes orales son: dabigatran etexilate (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), un inhibidor selectivo directo de la trombina; rivaroxabán (Xarelto, Bayer Pharma), un inhibidor altamente selectivo, reversible y dosis dependiente del Factor Xa; apixaban (Eliquis, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals), inhibidor directo del Factor Xa libre y unido a protrombinasa activada y edoxaban (Lixiana, Daichi Sankyo Company) también inhibidor del Factor Xa.

Estos nuevos anticoagulantes orales a diferencia de los antagonistas de la vitamina K (warfarina y acenocumamol) tienen menos interacciones farmacológicas y con los alimentos afectando en menor medida la intensidad de la anticoagulación (2,6-7).

Tienen un efecto terapéutico buscado a dosis fijas lo cual no exige un monitoreo de rutina de la anticoagulación. Si bien esto es una ventaja para el paciente la adherencia se ve afectada al no haber un control periódico de la hemostasia.

La eficacia de estos nuevos anticoagulantes ha sido demostrada en ensayos clínicos de Fase III (8-9) y ambos, el rivaroxabán y dabigatran, han sido autorizados por la European Medicines Agency y Stroke en fibrilación auricular (2).

En un ensayo randomizado doble ciego en pacientes con tromboembolismo agudo (la población de este estudio no presentaba SAF), una dosis fija por vía oral de dabigatran fue tan eficaz y bien tolerada como la warfarina con la ventaja de no requerir monitoreo de la dosis (2).

Rivaroxabán fue superior a los antagonistas de la vitamina K en la profilaxis de eventos trombóticos recurrentes luego de 12 meses de tratamiento con warfarina tras el evento trombótico inicial (10).

Estos estudios han demostrado baja incidencia de complicaciones por sangrado, citando al dabigatran la frecuencia de sangrado como efecto adverso es igual pero no mayor que la warfarina (2).

Para determinar si estos nuevos anticoagulantes son tan efectivos como la warfarina para el tratamiento de pacientes con SAF se encuentra en curso el ensayo clínico rivaroxabán en SAF ( RAPS, IR SCTN 68222801).

RAPS es un ensayo clínico prospectivo controlado randomizado en el cual se compara la warfarina versus el rivaroxabán en pacientes con diagnóstico de SAF con o sin LES que presentan un evento trombótico venoso. RIN objetivo fue de 2,5, rango de 2,0-3,0. El resultado primario fue el cambio porcentual en el potencial de trombina endógena (ETP) desde la aleatorización hasta el día 42, con la “no inferioridad” determinada por una diferencia de menos del 20 % de la warfarina en el cambio medio porcentual. ETP para rivaroxabán no alcanzó el umbral de no inferioridad, pero como no hubo un aumento en el riesgo trombótico en comparación con la warfarina, este fármaco podría ser una alternativa eficaz y segura en pacientes con síndrome antifosfolípido y tromboembolismo venoso (11).

**HIDROXICLOROQUINA (HCQ)**

Además de sus efectos antiinflamatorios, la HCQ posee efectos antitrombóticos mediante la inhibición de la agregación plaquetaria, efecto hipolipemiante al actuar en vía de la síntesis de las partículas de lípidos y bloquea la producción de aPL (1-2).

Rand y col. demostraron que la HCQ reduce significativamente la unión de los complejos aPL-B2GPI de la bicapa de lípido de las membranas celulares (12).

Protege a la acción anticoagulante de la anexina 5 (1).

Kaiser y col. confirmaron que el uso de HCQ tuvo un efecto protector para evitar trombosis (2).

Albert y col. demostraron que la HCQ revirtió la inhibición de la secreción de la IL-6 por el trofoblasto secundario a aPL y limitó la migración celular inducida por los aPL. Esto sugiere que una terapia combinada con HCQ podría ser beneficioso para las pacientes embarazadas con diagnóstico de SAF (13).

**Indicaciones de HCQ en SAF**

- ✍ Casos asociados a LES (ya sean portadores asintomáticos de aPL o SAF secundario a LES).
- ✍ Pacientes con SAF primario con trombosis recurrente a pesar de tratamiento anticoagulante.
- ✍ SAF obstétrico (1).

**ESTATINAS**

Las estatinas reducen los niveles de colesterol al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa. Tienen además un efecto an-

inflamatorio, inmunomodulador y antitrombótico *in vitro* e *in vivo* (1,2).

Su eficacia en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y de trombosis venosa ha sido demostrado en la población general.

Las estatinas reducen la activación de las células endoteliales inducida por aPL por la vía de la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión y de la IL-6; además revierten la regulación en más del FT (2).

Interfieren con la función celular de linfocitos, monocitos y endotelio esto contribuye a la tromboprolifaxis en pacientes con aPL positivos (2).

Las estatinas deberían ser consideradas en los casos de trombosis recurrente y en pacientes con SAF asociado a dislipemias (1,2). Están contraindicadas en el embarazo por ser teratogénicas.

En un estudio reciente sobre pravastatina y embarazo se ha observado que la misma puede ser beneficiosa para tratar complicaciones obstétricas en algunas embarazadas con aPL positivos y SAF obstétrico. En el grupo tratado con pravastatina presentaron un incremento del flujo placentario y mejoría en el pronóstico del desarrollo de preeclampsia. La combinación de pravastatina y de HBPM estuvo asociada con mayor frecuencia de nacimientos vivos (14).

#### RITUXIMAB (RTX)

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que induce la depleción de las células B CD20+.

La indicación de RTX se reserva en el SAF para los casos severos con plaquetopenia o anemia hemolítica autoinmune y en pacientes con diagnóstico de SAF refractarios al tratamiento convencional (2,15).

Erre y col. demostraron la eficacia de RTX en el SAF catastrófico, condición que requiere de un diagnóstico temprano y tratamiento agresivo por ser potencialmente fatal (1-2,16).

Su uso también estuvo asociado al descenso de los títulos de aPL y con una disminución en la frecuencia de trombosis recurrente en pacientes con SAF en un seguimiento de 10 a 36 meses luego de la administración de RTX (2,17).

Recientemente un estudio piloto de Fase II de RTX para el tratamiento de manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios de clasificación de SAF tales como: plaquetopenia, úlceras cutáneas, nefropatía y deterioro cognitivo demostró que el RTX podría representar una opción terapéutica dentro de las estrategias terapéuticas para el SAF. Sin embargo, el RTX no sería eficaz para el control de todas las manifestaciones no incluidas en los criterios de clasificación (2).

#### ROL DE LA INHIBICIÓN DEL COMPLEMENTO

El fragmento humano C5 incubado con trombina genera C5a y éste gatilla la expresión del FT. Girardi y col. describieron que tanto la interacción del C5a con su receptor y con los neutrófilos son importantes mediadores en el daño fetal en el SAF (2).

Se ha propuesto la inhibición de la activación del fragmento C5 del complemento mediante anticuerpos monoclonales anti-C5 para la disminución del estado protrombótico creados por los aPL.

Eculizumab, un anticuerpo monoclonal IgG2/4 K humanizado se une al fragmento C5 impidiendo el clivaje de C5 a C5a esto ha sido descrito en casos severos de SAF como la forma clínica catastrófica. El estudio de PROMISSE (los predictores de la evolución en embarazo biomarcadores en SAF y LES) está actualmente evaluando biomarcadores que predicen morbilidad en embarazo y esto podría estimular estudios para inhibición del complemento en pacientes con riesgo de padecer manifestaciones clínicas secundarias a aPL (2).

#### ROL DEL BLOQUEO DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y RECEPTORES DE LA B2GPI EN LAS CÉLULAS BLANCO

La interacción de los aPL con diversos receptores de la membrana celular incluyendo la anexina A2 y los receptores tipo Toll 4 (en células del endotelio y monocitos), receptor de lipoproteínas (en plaquetas) y el receptor de C5a (en neutrófilos) han sido estudiados como posibles blancos para prevenir la trombosis secundaria a aPL.

Un anticuerpo monoclonal antianexina A2 disminuyó significativamente la expresión de moléculas trombofílicas en cultivos de células endoteliales (2,6).

Piernageli y col. investigaron el rol del TIFI, un péptido de 20 aminoácidos sintético que comparte similaridad con el dominio V de la B2GPI en SAF en ratones. La propiedad del TIFI es reducir la trombosis inducida por los aPL al competir con la B2GPI lo cual inhibe su unión a las células blanco.

Diversos grupos de trabajo independientes han demostrado que las IgG policlonales derivadas de pacientes con SAF se unen al dominio I de la B2GPI; de ahí que un anticuerpo antidominio I pueden representar una subpoblación de anticuerpos antiB2GPI y puede ser usada como agente terapéutico. Resultados preliminares mostraron que una molécula D1 recombinante y una molécula D1 recombinante mutante con características similares a los aPL pueden ser usados para inhibir la unión de los aPL y de esta manera evitar los eventos desencadenados por la patogenicidad de los aPL (3).

#### INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA

Estudios realizados no han obtenido resultados estadísticamente significativos en la mejoría de la evolución final de

pacientes embarazadas con SAF y recién nacidos de madre con SAF con el uso de inmunoglobulina endovenosa (IgEV) más aspirina y HBPM (3).

La recomendación para el uso de IgEV se reserva para los pacientes con SAF refractario a HBPM o plaquetopenia autoinmune severa (1-2).

Dos estudios recientes (3,18) demostraron la eficacia de la IgEV combinada con tratamiento convencional en SAF primario y secundario para la prevención de eventos tromboembólicos.

En caso de plaquetopenia autoinmune severa la dosis de IgEV es de 0,4 mg/kg/día durante 4 o 5 días.

La inmunoglobulina tiene alta osmolaridad, por la cual habrá que adecuar la velocidad de infusión, hidratar al paciente y utilizar productos con la menor osmolaridad posible sobre todo en pacientes con insuficiencia renal(1).

#### RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SAF DEFINIDO (2):

- ✍ Trombosis venosa. Tratamiento: anticoagulación oral (ACO) con warfarina o acenocumarol con RIN de 2.0 a 3.0. Nivel de recomendación: basada en dos ensayos clínicos randomizados (ECCRs) y estudios observacionales. Ver anexo 1, niveles de evidencia.
- ✍ Trombosis arterial: ACO con un RIN de 3.0-4.0 o bajas dosis de aspirina de 75 a 100 mg/día más ACO con un RIN: 2.0-3.0 o bajas dosis de aspirina solamente. Nivel de recomendación: basada en estudios observacionales y 1 ECCR de limitada calidad.
- ✍ aPL "triple" positividad: tratamiento: RIN de 2.0-3.0. Nivel de recomendación: sólo basado en la experiencia clínica y evaluando otros factores de riesgo protrombóticos.
- ✍ Pacientes con SAF y trombosis previa: tratamiento: bajas dosis de aspirina más dosis anticoagulantes de HBPM. Nivel de recomendación: basada en la experiencia clínica.
- ✍ Pacientes mujeres en puerperio con diagnóstico de SAF: tratamiento: dosis profilácticas de HBPM por 6 semanas postparto.

Aquellas pacientes que no recibieron tromboprofilaxis prenatal, sin otro factor de riesgo para trombosis, usar HBPM sólo por 7 días postparto y considerar extender a 6 semanas si hubieran factores de riesgo para trombosis. Nivel de recomendación: basada en casos clínicos y estudios de cohorte.

#### MORBILIDAD OBSTÉTRICA

- ✍ Historia de abortos < a 10 semanas sin antecedentes de trombosis: tratamiento: bajas dosis de aspirina antes de la concepción como monoterapia o con dosis profilácticas de HBPM. Nivel de recomendación: basada en casos control y serie de casos.
- ✍ Pacientes con pérdidas fetales con preeclampsia o insuficiencia de la placenta. Tratamiento: bajas dosis de aspirina más dosis profilácticas de HBPM. Nivel de recomendación: basada en casos control y serie de casos.

- ✍ En todos los casos en los que no hubiera contraindicaciones se sugiere agregar hidroxycloroquinay/o pravastatina al tratamiento tanto de las pacientes lúpticas con aPL positivos que han tenido manifestaciones obstétricas (o sea embarazadas con LES y SAF secundario), a las mujeres sin LES pero con antecedentes de SAF obstétrico (primario) y a aquellas con LES sin antecedentes de SAF obstétrico ni trombótico pero con títulos persistentemente positivos moderados a elevados de aPL, sobre todo la presencia de AL combinada con doble o triple positividad. Debido a que la hidroxycloroquina reduce las complicaciones obstétricas relacionadas a aPL como preeclampsia, *abruptio placentae* y retardo de crecimiento intrauterino entre las pacientes con antecedentes de SAF obstétrico que fueron y no fueron tratadas con HCQ. Sin embargo no demostró diferencias en el número de pérdidas de embarazos observados. Pravastatina a su vez se ha relacionado a menor desarrollo y mejor pronóstico de preeclampsia (14,19-21).

#### RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON APL POSITIVOS SIN CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE SAF (2):

- ✍ Pacientes con manifestaciones clínicas no clásicas de SAF con títulos bajos persistentes de aCL IgG/IgM o anticuerpos aB2GPI sin AL. Tratamiento: el manejo debe ser el de los pacientes con SAF definido. Nivel de recomendación: basada en estudios observacionales.
- ✍ Pacientes con sólo un aPL positivo. Tratamiento: el manejo debe ser al igual a la población general. Nivel de recomendación: basada en estudios observacionales.

#### MORBILIDAD OBSTÉTRICA

- ✍ Mujeres que no cumplen los criterios de clasificación de SAF con aPL positivos: pacientes sanas con aPL moderados a altos títulos sin antecedentes de morbilidad obstétrica sea que tengan o no LES asociado. Tratamiento: debe ser discutido con cada paciente. Considerar bajas dosis de aspirina, HCQ y pravastatina ante el alto riesgo de preeclampsia en mujeres con aPL positivos. Nivel de recomendación: basada en estudios observacionales (2, 14,19-21).
- ✍ Mujeres que no cumplen con los criterios serológicos para SAF definitivo. (Bajos títulos de aCL o aB2GPI anticuerpos sin AL): mujeres con < de 3 pérdidas fetales antes de la 100 semana gestacional sin trombosis previa. Tratamiento: debe ser discutido con cada paciente. Considerar bajas dosis de aspirina, ACO con HBPM e HCQ. Nivel de recomendación: basada en la experiencia clínica.

#### TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE SAF DEFINIDO

- ✍ En pacientes con manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios de clasificación de SAF definido, el tratamiento anticoagulante es imperativo para prevenir eventos trombóticos (2).

- ✍️ **Plaquetopenia y anemia hemolítica autoinmune.** Tratamiento: corticoides, IgEV, agentes inmunosupresores, estos últimos en los casos refractarios a los corticoides o intolerancia a los mismos (2). Nivel de evidencia: basado en serie de casos y en estudios *open-label*.
- ✍️ **Manifestaciones del sistema nervioso central.**
  - 📖 **Corea, mielitis y enfermedad desmielinizante.** Tratamiento: corticoides e inmunosupresores (considerar principalmente en los casos asociados a LES) más tratamiento anticoagulante (sobre todo en pacientes con clínica atípica de esclerosis múltiple o mielitis transversa). La corea debe ser tratada con agentes antidopaminérgicos para el control de los síntomas (2). Nivel de evidencia: basado en serie de casos.
- ✍️ **Enfermedad valvular cardíaca.**
  - 📖 **Paciente sintomático.** Tratamiento: ACO en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo de origen valvular cardíaco. Nivel de evidencia: serie de casos.
  - 📖 **Paciente asintomático.** Tratamiento: bajas dosis de aspirina. No es necesario realizar profilaxis antibiótica para endocarditis infecciosa. Nivel de recomendación: serie de casos.
  - 📖 **En caso de cirugía valvular cardíaca: sólo monitoreo de la ACO (2).**
- ✍️ **Nefropatía asociada a aPL**
  - 📖 **Nefritis lúpica.** Tratamiento: Hidroxicloroquina y/o antiagregantes y/o anticoagulantes. Nivel de recomendación: basada en estudios controlados no randomizados.
  - 📖 **Nefropatía asociada a anticuerpos antifosfolípidos.** Tratamiento: antiagregación/anticoagulación. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Corticoides. Inmunosupresores. Plasmaféresis. Bloqueantes cálcicos. Los IECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina utilizarlos para el manejo de la hipertensión arterial y proteinuria (2). Nivel de evidencia: series de casos.

## ANEXO 1: NIVELES DE EVIDENCIA

Se categorizó la evidencia de acuerdo a la Clasificación EULAR para la jerarquía de evaluaciones de diagnóstico basada en el diseño de los estudios:

- 1a. Metaanálisis de estudios de cohortes.
- 1b. Metaanálisis de estudios de casos y controles.
- 2a. Estudios de cohortes.
- 2b. Estudios de casos y controles y/o estudios comparativos transversales.
3. Estudios descriptivos no comparativos.
4. Opinión de expertos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nasswetter G. Tratado de Reumatología. División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. 1era edición Librería Akadia Editorial, 2014. Buenos Aires. Argentina. Síndrome antifosfolípido, capítulo 18: p.357-411.
2. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Reviews. Nat.Rev.Rheumatol* 2015;11, 586-595.
3. Sciascia S, Khamashta M, and D'Cruz DP Targeted Therapy in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatology* 2014;26:269-275.Review.
4. Ruiz-Irastorza, G *et al.*Evidence-based recommendations for the prevention and long term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13<sup>th</sup>International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011;20, 206-218.
5. Pengo,V *et al.* Correct laboratory approach to PAS diagnosis and monitoring. *Autoimmun.Rev.*2013;12, 832-834.
6. Arachillage DJ, Cohen H Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome.*Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 331.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency.2012. Pradaxa.
8. Connolly SJ, *et al.*Dabigatran versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular. *N Engl J Med* 2009; 361. 1139-1151.
9. Patel MR, *et al.* Rivaroxabán versus warfarina en fibrilación auricular no valvular. *N Engl J Med*2001;365:883-891.
10. Buller HR, *et al.* A dose rasing study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxabán in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: The Einstein-DVT Dose-Raising Study. *Blood* 2008; 112:242-2247.
11. Cohen, H *et al.* Rivaroxabán versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*2016; 3(9): 426-436.
12. Rand JH, *et al.* Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers.*Blood* 2008; 112:1687-1695.
13. Albert CR, Viall CA, *et al.* Effect of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibody-induced changes in first trimester trophoblast function. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71:154-164.
14. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, *et al.* Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy.*J Clin Invest.* 2016;126(8):2933-40.
15. Barcellini W Zanella A. Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases. *Eur J Intern Med* 2011; 22:220-229.
16. Erre GL, *et al.* Effect of rituximab on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a case report and a review of the literature. *Lupus* 2008; 50-55.
17. Sciascia S, *et al.* Treatment induced down regulation of antiphospholipid antibodies: effect of rituximab alone on clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2011; 20:1106-1108.
18. Sciascia S, *et al.* Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients' refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:409-413.
19. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon JB, *et al.* Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study.*Lupus.* 2015;24(13):1384-9.
20. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, *et al.* The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcomes in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost.* 2016;115(2):285-90.
21. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, *et al.* The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcomes in women with antiphospholipid antibodies.. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):273.

Naturaleza: Informe de caso      Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas  
Enfermedad autoinmune: Enfermedad de Still del adulto      Recibido 30/06/2016 - Aceptado 25/09/2016

## Amiloidosis secundaria a enfermedad de Still del adulto: reporte de un caso

### *Secondary amyloidosis to Adult Onset Still's disease: a case report*

Eleonora María Bresan<sup>1</sup>, Ana María Beron<sup>1</sup>, Gustavo Naswetter<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>División Reumatología Hospital de Clínicas José de San Martín.

Eleonora María Bresan.  
dra.ebresan@gmail.com

Ana María Beron  
anitaberon@hotmail.com

Gustavo Naswetter  
gusnasswet@yahoo.com.ar

#### Resumen

La enfermedad de Still del Adulto es un trastorno inflamatorio crónico caracterizado por fiebre, rash cutáneo y poliartritis. Los principales hallazgos de laboratorio son: leucocitosis con neutrofilia, elevación de ferritina, y serologías negativas para factor reumatoideo y anticuerpos antinucleares. Puede presentar otras manifestaciones clínicas como hepatoesplenomegalia, pleuritis, pericarditis y alteraciones en la función hepática. La amiloidosis secundaria clínicamente se presenta luego de un periodo prolongado de inflamación persistente, principalmente afectando el riñón. Se reporta el siguiente caso de amiloidosis secundaria en una paciente que desarrolla esta complicación en un estadio temprano de la enfermedad manifestándose con hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas.

**Palabras claves:** amiloidosis secundaria, enfermedad de Still del adulto.

#### Abstract

*Adult onset Still disease is a chronic systemic inflammatory disorder characterized by high spiking fever, typical; skin rash and polyarthritis. The main laboratory features are leucocytosis with neutrophilia, hyperferritinemia, and negative rheumatoid factor and antinuclear antibodies. Other manifestations may include hepatosplenomegaly, pleuritis, pericarditis, and hepatic abnormalities. Clinical secondary amyloidosis is typically preceded by many years of active inflammation before presenting, most commonly with renal involvement. We report a case of secondary amyloidosis in a patient who developed this complication early in the course of the disease manifested by hepatomegaly and elevation of liver enzymes.*

**Keywords:** secondary amyloidosis, Adult onset Still disease.

Los autores manifiestan no poseer conflicto de intereses.

#### CORRESPONDENCIA:

Eleonora María Bresan.  
Av. Córdoba 2351.  
C1120AAR CABA Argentina.  
dra.ebresan@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Still del adulto (ESA) fue descrita por primera vez en niños por George Still en 1897 y posteriormente por Bywaters en adultos en 1941.

Las principales manifestaciones son fiebre (98,6%), artralgias/artritis (83,7%), rash cutáneo (83,2%), odinofagia (69,8%), hepatomegalia (43%), linfa adenopatías (56%) y anemia (1). La amiloidosis es un término que engloba un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito extracelular de proteínas fibrilares insolubles en diferentes tejidos y órganos (2).

Amiloidosis secundaria (AA) se desarrolla en enfermedades crónicas infecciosas, inflamatorias o neoplásicas. La incidencia

en enfermedades reumáticas es: AR (23 a 51%), artritis idiopática juvenil (7 a 48%), EA (1 a 12%), artritis psoriática (4%), enfermedad de Crohn (3%) (3). En el caso de la ESA la incidencia podría alcanzar un 30%, los reportes publicados coinciden que esta forma de amiloidosis suele desarrollarse luego de 10 años de enfermedad (4).

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 35 años de edad, tabaquista de 15 cigarrillos/día.

Consulta por fiebre (39°C) de 5 semanas de evolución acompañada de poliartralgias de



pequeñas y grandes articulaciones, *rash* eritematoso evanescente en brazos y tronco y compromiso del estado general. Debido al cuadro clínico compatible con fiebre de origen desconocido (FOD) se decide su internación para diagnóstico y tratamiento.

Al examen físico presentaba fiebre (39°C), máculas eritematopruriginosas, evanescentes en brazos y región superior de tronco, artritis en carpo derecho, codo derecho y hombro izquierdo, abdomen distendido, hepatoesplenomegalia.

Se realizan los siguientes exámenes complementarios según el protocolo de estudio de FOD:

- ✍ Laboratorio general. Hto: 33 %, Hb 11 gr/dl GB: 12.000/mm (3) (78 % neutrófilos y 20 % linfocitos), Pl: 123.000/mm (3), VSG: 120 mm/1ª hora con elevación de enzimas hepáticas. Sedimento urinario y resto del laboratorio: normal.
- ✍ Rx de tórax, manos y codos: normal.
- ✍ Ecografía abdominal: hígado de forma y ecoestructura conservada con leve aumento del tamaño, bazo homogéneo de 147 mm.
- ✍ Hemocultivos, urocultivos, (para gérmenes comunes, hongos, BAAR y parásitos), parasitológico de materia fecal: negativos.
- ✍ Punción lumbar con estudio de LCR: normal.
- ✍ Fondo de ojo: normal.
- ✍ Frotis de sangre periférica: leucocitosis con neutrofilia.
- ✍ Examen ginecológico y Ecografía TV: normal.
- ✍ PPD: nódulo de 2 mm.
- ✍ TSH y T4 libre: normal.
- ✍ Serología para HIV, toxoplasmosis, brucelosis, VDRL, Epstein-Barr, CMV, HbsAg, HVC, IgG: no reactivo
- ✍ FAN en Hep2, látex AR, anti DNA, ANCA, anti CCP: negativos.
- ✍ Complemento: normal.
- ✍ Ferremia: 35 ug/dl, Ferritina: 4.679 ng/dl.
- ✍ Proteinograma electroforético: hipergamaglobulinemia de tipo policlonal.
- ✍ Ecocardiograma (transtorácico y transesofágico): normal.
- ✍ TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso: hepatoesplenomegalia, sin evidencia de otro dato patológico.
- ✍ Biopsia de piel: Urticaria, sin signos de vasculitis.

Se solicita biopsia de hígado. Debido a la persistencia del cuadro febril y progresión del número de articulaciones inflamadas a pesar del tratamiento con AINES se agrega meprednisona 30 mg/día y metotrexato 15 mg/semana con evolución favorable motivo por el cual se decide su externación y control ambulatorio. Luego del alta, se recibe el resultado anatomopatológico de la biopsia hepática y encía donde se evidencia la presencia de material amiloideo con proteína AA, confirmándose el diagnóstico de amiloidosis secundaria.

## DISCUSIÓN

La paciente presenta cuadro inicial de FOD clásica según los siguiente criterios diagnósticos de Durack y Street (1991) (5) (Tabla 1).

**Tabla 1. F.O.D.: criterios diagnósticos de Durack y Street, 1991 (1)**

1. Fiebre de 38.3°C o superior determinada en varias ocasiones.

2. Más de 3 semanas de duración.

3. Ausencia de diagnóstico etiológico después de 3 días de internación o tres visitas extrahospitalarias, a pesar de las investigaciones adecuadas.

Desde el punto de vista práctico existe una amplia lista de enfermedades que pueden causarla agrupándolas, en: infecciosas (30-40 %), neoplasias (20-30 %), colagenopatías – vasculitis (10-15 %), misceláneas (10-20 %) (6).

Dentro de las colagenopatías, el lupus eritematoso sistémico (LES) y las vasculitis tipo poliarteritis nodosa (PAN) representan las causas más frecuentes de FOD. Otras causas a tener en cuenta dentro de este apartado son: la enfermedad de Still del adulto y la arteritis de la arteria temporal, en primera instancia, seguido de: polimiositis/dermatomiositis (PM/DM), Behcet, espondilitis anquilosante (EA) y otras vasculitis (7).

Teniendo en cuenta el cuadro clínico y los estudios complementarios realizados se descartan las causas:

- ✍ Infecciosas (cultivos, serologías, parasitológicos y PPD negativos),
- ✍ Neoplásicas (imágenes, frotis y biopsias negativas).
- ✍ LES (FAN, anti RO/SS-A, anti DNA y otros criterios de clasificación de la enfermedad negativos).
- ✍ Artritis reumatoidea (AR) de comienzo no sistémico (látex AR y anti CCP negativos, Rx de manos y otras articulaciones inflamadas normales, evolución intermitente, oligoarticular y asimétrica con duración de los brotes de artritis menor a 48 hs).
- ✍ Vasculitis (biopsias y complemento normal, curso benigno sin tratamiento, ANCA y otros criterios de clasificación negativos).
- ✍ EA (ausencia de compromiso axial y entesopatía).
- ✍ PM/DM (sin clínica compatible y biopsia de piel negativa).
- ✍ Behcet (sin úlceras orales ni genitales, sin componente ocular o dérmico).

Descartando otros diagnósticos diferenciales y teniendo en cuenta los datos positivos (FOD, leucocitosis con neutrofilia sin evidencia de enfermedad infecciosa, erupciones maculares asalmonadas y fugaces, oligoartritis, hepatoesplenomegalia, VSG elevada, ferritina elevada), se interpreta el cuadro como enfermedad de Still del adulto.

El diagnóstico de la ESA sigue siendo de exclusión. Se debe descartar infecciones diseminadas, neoplasias (en especial los linfomas) y otras enfermedades como vasculitis y LES.

Varios autores, como Yamaguchi, y col elaboraron una serie de criterios de clasificación para con una sensibilidad del 96,2 % y especificidad del 92,1 %, considerando el diagnóstico de ESA cuando se reúnen 5 criterios, dos de los cuales deben ser mayores. Existen otra serie de criterios descriptos por Cush y Fautrel (8). (Tabla 2)

**Tabla 2. Criterios de clasificación enfermedad de Still del adulto**

Cush <i>et al.</i>	Yamaguchi <i>et al.</i>	Fautrel <i>et al.</i>
2 puntos cada ítem	Criterios mayores	Criterios mayores
Fiebre diaria $\geq 39^{\circ}\text{C}$	Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , intermitente por más de una semana	Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Rash evanescente	Artralgia > a 2 semanas	Artralgias
GB > 12000/ml	Rash característico	Eritema transitorio
ANA negativo	GB > 10000/ml (80 % granulocitos)	Faringitis
FR negativo	Criterios menores	PMN > 80 %
Anquilosis carpiana		Ferritina $\geq 20$ %
1 punto cada ítem		
> 35 años de edad	Odinofagia	Criterios menores
Artritis	Linfoadenopatía o esplenomegalia	Rash macropapular
Odinofagia	Hepatograma anormal	GB > 10000/ml
Hepatograma anormal	ANA y FR negativos	
Serositis	Diagnóstico de certeza con 5 criterios y que al menos 2 de ellos sean mayores	Diagnóstico probable con 4 criterios mayores o con 3 criterios mayores + 2 menores
Probabilidad de Enfermedad de Still con 12 puntos a lo largo de 12 semanas de observación	Criterios de exclusión	
Diagnóstico de certeza con 10 puntos a lo largo de 6 meses de observación	Infecciones	
	Tumores	
	Enfermedades reumatológicas	

Con respecto al tratamiento en los casos leves sin compromiso visceral, se recomienda iniciar con anti inflamatorios no esteroides (AINEs) aunque sólo en un 25 % de los casos se obtiene una respuesta adecuada (7).

Los pacientes con fiebre alta, compromiso articular incapacitante o visceral el tratamiento de elección son los glucocorticoides vía oral (VO) en dosis de 0,5-1 mg/kg/día y en casos severos podrían requerir pulsos de metilprednisolona IV.

En pacientes no respondedores o incapaces de disminuir la dosis de esteroides se sugiere el uso de drogas inmunomoduladoras como: metotrexato (MTX) (8), ciclosporina, inmunoglobulinas IV (9), Anti TNF  $\alpha$  como infliximab (10= y etanercept (11). Algunos reportes han demostrado efectos benéficos son el uso de talidomina (12). La utilización de anti interleuquinas 1, anakinra, podría ser efectiva en casos refractarios, sin embargo no se dispone de dicho fármaco en nuestro país (13).

Con respecto al desarrollo y progresión de la amiloidosis se postula que mecanismo responsable es la presencia de un estímulo inflamatorio persistente involucrándose múltiples citoquinas tales como el TNF  $\alpha$ , IL-1 e IL-6. El tratamiento con agentes anti-TNF  $\alpha$  reduce los niveles de PCR y SAA pero no siempre se normalizan. Otras citoquinas (IL-1, IL-6) contribuyen a perpetuar el círculo inflamatorio de la enfermedad generando mayor depósito de amiloideo. La inhibición de IL-6 podría ser crítica para obtener una supresión completa de la producción de SAA (8).

## BIBLIOGRAFÍA

- Cabanelas N, Ferreira P, *et al.* Avancos no conhecimento da doença de Still Do Adulto. Acta Med Port 2011; 24:183-192.
- Gillmore JD, Lovat LD, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet 2001 Jul 7; 358 (9275): 24-9.
- Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. QJM 2000 Aug; 93(8): 35-42.
- Edward D H. Reumatología Kelley´s. Enfermedad de Still de inicio en adulto. 6ªED. Marbán; 2003, 970-972.
- Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. Lancet 1997; 350:575-580.
- Lozano de León F, León Jiménez EM, Gómez-Mateos JM, Corzo Delgado JE. Fiebre de origen desconocido: actitudes diagnósticas. Medicine (España) 1998; 7(77):3558-3566.
- Martines Vázquez JM, Suárez Dono J. Medicina Interna. Fiebre de origen desconocido. 15ª ED. Farreras-Rozman; 2004, 2928-2934.
- Apostolos K, Petros E. Adult Onset Still Disease: Pathogenesis, Clinical Manifestations and Therapeutic Advances. Drugs 2008; 68(3): 319-337.
- Vignes S, Wechsler B, Amoura Z, *et al.* Intravenous immunoglobulin in adult Still's disease refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:295.
- Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. Ann Rheum Dis 2001; 60 (3):55.
- Husni ME, Maier AL, Mease PJ, *et al.* Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. Arthritis Rheum 2002; 46:1171.
- Meaux-Ruault N, Magy N, Gil H, DuPont JL. Efficacy of Thalidomide in refractory adult Still's disease: a new case report. Clin Exp Rheumatol 2003; 21:272.
- Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, Günaydin I, Kanz L. Anakinra in Patients with Treatment-Resistant Adult-Onset Still's Disease: Four Case Reports with Serial Cytokine Measurements and a Review of the Literature. Semin Arthritis Rheum 2007; 37:189-197.

# AUTOINMUNIDAD

## Guía para Autores

### NOTA

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

### ALCANCES

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

### PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

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

### AUTORES Y EDITORES

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

### INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

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

### CONFLICTOS DE INTERÉS

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

### PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

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

### TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

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

#### Informes de investigación original

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

#### Artículos especiales

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

#### Informes de casos

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

#### Artículos de revisión

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

#### Carta al editor

Pueden referirse a aclaraciones sobre artículos previamente publicados o notas breves con interés científico, un máximo de 700 palabras y 10 referencias

#### Comunicaciones concisas

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

#### ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

Todos los manuscritos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección: [autoinmunidad@arkhetypo.com.ar](mailto:autoinmunidad@arkhetypo.com.ar) llevando como título el apellido del autor para la correspondencia.

Todas las páginas, desde la presentación, deben estar numeradas en el margen superior derecho, escritas en una tipografía Arial, cuerpo 11, con un interlineado de 1,5 líneas y el texto alineado a la izquierda. Los trabajos que no se encuentre acorde a las especificaciones de estructura y contenido, no serán derivados a la Secretaría de Redacción y serán devueltos para su readecuación:

1. **Carta de presentación:**
  - 1.1 Declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.
  - 1.2 Notificación clara por parte de cada autor acerca de la existencia o no de algún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe indicarse expresamente.
  - 1.3 Declaración informando que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en *Revista Argentina de Enfermedades Autoinmunes* y que se han cumplimentado los requerimientos para la autoría acorde a las pautas éticas establecidas en el apartado II.A.1 de los Requisitos de ICMJE: contribución en el estudio, análisis e interpretación de datos, redacción o revisión crítica del trabajo y aprobación de la versión final a publicarse. Más información sobre la autoría de trabajos y las contribuciones a los mismos se puede encontrar en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

2. **Página titular**

- 2.1 Título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo (no más de 150 caracteres con espacios).
- 2.2 Título corto con no más de 40 caracteres.
- 2.3 Título del trabajo en inglés.

- 2.4 El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
- 2.5 Cantidad de palabras que contiene el manuscrito.
- 2.6 Cantidad de figuras y tablas que se acompañan.
- 2.7 El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa, separando mediante comas a cada uno de los firmantes. Filiación institucional claramente detallada, dirección postal y de correo electrónico de cada autor.
- 2.8 Si fuese el caso, el nombre del o los departamento(s) o institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo.
- 2.9 Descargo de responsabilidades si los hubiera.
- 2.10 Nombre y apellido del autor responsable de la correspondencia.
- 2.11 Fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos.

## RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

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

Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

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

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

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

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

## ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas indicaciones mediante la forma de notas al pie o al final utilizando inserción de superíndices.

Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

**Ejemplo 1 (revista):** Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.* Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

**Ejemplo 2 (libro):**

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

**Ejemplo 3 (capítulo de un libro):**

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

**Ejemplo 4 (abstract):**

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

**Ejemplo 5 (cita de internet):**

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

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

## TABLAS O CUADROS

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

## ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El archivo deberá tener formato profesional \*.tif, \*.eps o \*.jpg en alta resolución. No utilice fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información (no serán aceptadas). Los titulares y las explicaciones detalladas forman parte de las leyendas de las figuras y no de las ilustraciones mismas. Indique las leyendas a dos espacios y en página aparte, con los números arábigos correspondientes al número de cada ilustración. Cuando se empleen símbolos, para identificar partes dentro de la ilustración, explique cada uno con claridad en la leyenda. Si alguna de las ilustraciones proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado. En el caso que se incluyan gráficos no diferencie las distintas variables mediante colores (no serán aceptados) sino en escala de grises.

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

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

## **PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS**

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

## **ESTILO DE REDACCIÓN**

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

## **LISTADO DE CONTROL**

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

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

# AUTOINMUNIDAD