Anales de Reumatología

vol. 1 / nº 4

Reunión Intercongreso de la Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid

Mayo 2007

SORCOM

Cambio de vida

DIVERSAS ENFERMEDADES,
MUCHOS PACIENTES,
UN TRATAMIENTO...

Remicade®
INFLIXIMAB

CONSTRUYENDO EL FUTURO

Schering-Plough

Anales de Reumatología

vol. 1 / nº 4

Comité Editorial

Junta Directiva de la SORCOM:

- **Presidente:** Eugenio de Miguel Mendieta
- **Presidenta electa:** Mónica Vázquez
- **Vicepresidente:** Isidoro González Álvaro
- **Secretaria General:** Patricia Carreira Delgado
- **Tesorera:** Rosario García de Vicuña

Vocales:

- Juan Carlos Acebes Cachafeiro
- Esperanza Naredo Sánchez
- Jesús Sanz Sanz
- Jesús García-Arroba Muñoz
- Javier López Longo
- Esperanza Pato Cour
- María Galindo Izquierdo
- Javier Orte Martínez

ISSN - 1887-2816
Diseño y Maquetación: MEED Comunicación, c/ Pío Baroja, 1 Portal 7 - Bajo A - Boadilla del Monte 28660 (Madrid)
Impresión: Disflim, c/ Ebanistas, 41 - Pol Ind. Urtinsa Alcorcón 28923 (Madrid)

Sumario

Prólogo

pág. 1

Publicaciones Madrid 2006

pág. 2-13

Selección Publicaciones

pág. 13-14

Índice de Autores

pág. 15-16

Prólogo

Nos es grato presentaros el cuarto número de Anales de Reumatología. En él hemos intentado reunir todas las publicaciones realizadas por los reumatólogos de la Comunidad de Madrid durante el año 2006. Hemos incluido todos los trabajos que nos habéis enviado y los que hemos podido recabar en la búsqueda en PubMed de la literatura, con lo que esperamos haber recogido la inmensa mayoría.

Como sociedad científica pensamos que era una buena idea reunir y difundir todos los trabajos de investigación publicados en revistas de reconocido prestigio durante el pasado año. Esta idea fue presentada y aprobada en la última asamblea y fruto de ella nació la I Reunión Intercongreso 2007 de nuestra Sociedad.

La finalidad de presentar las publicaciones realizadas por nuestros compañeros durante el año 2006 era múltiple. En primer lugar, pretendíamos dar a conocer los trabajos realizados por los distintos grupos que integran nuestra Comunidad, y que muchas veces son desconocidos para el resto de los reumatólogos que no trabajan en esas áreas específicas. Por otro lado, buscábamos estimular a los residentes en la tarea investigadora, uno de los aspectos más importantes de su formación integral como especialistas. En tercer lugar, consideramos relevante recoger en un documento público nuestra producción científica para mostrar cuantificada la importancia de nuestra contribución a la difusión del saber científico, ya que la reumatología no se encuentra entre las especialidades favorecidas en los planes de ayuda a la investigación, pese a la importante contribución que tiene en el cálculo del índice de impacto en las memorias de nuestros hospitales. Finalmente, aunque no menos importante, era prioritario reconocer a los grupos investigadores el trabajo realizado, un esfuerzo que frecuentemente es poco valorado frente a la transcendencia que tiene en el avance de nuestros conocimientos, en el prestigio de la especialidad y en el beneficio del enfermo.

Las publicaciones y la reunión se han estratificado en tres categorías: investigación básica, investigación clínica e investigación epidemiológica y metodológica. En cada una de estas categorías, y en base a criterios previamente establecidos, se seleccionaron 5 publicaciones y, entre ellas, por votación directa de los asistentes, se eligieron en tiempo real un primer premio y un accésit en cada categoría. Además, nos enorgullece inaugurar la primera edición del **Premio Armando Laffón**, otorgada a la publicación con mayor índice de impacto. Afortunadamente, en esta categoría existían varias publicaciones con el mismo índice de impacto, por lo que se optó por la que reunía a mayor número de reumatólogos madrileños. La suma de los índices de impacto de nuestras publicaciones ha alcanzado 146,438 puntos en el año 2006, una cantidad modesta si se compara con la producción biomédica de la Comunidad de Madrid, pero no despreciable si se tiene en cuenta que somos una de las especialidades más reducidas dentro de nuestros hospitales, que dentro del sector sanitario clínico es difícil competir para conseguir una financiación adecuada y que la mayoría de nuestros trabajos se realizan fuera del horario laboral, añadido a la actividad asistencial diaria. Es nuestro deseo que esta nueva iniciativa sirva para estimular tanto a nuestras Unidades como a la Administración para ver crecer año a año el impacto de la difusión de nuestro trabajo científico.

En la entrega de premios y el acto de clausura tuvimos la oportunidad de contar con la presencia de la directora de investigación de la Agencia Laín Entralgo, Dª Elena Andradas Aragonés, que se mostró receptiva a nuestras aspiraciones en la promoción de la investigación, nos animó a seguir en este camino, y con la que conversamos coloquialmente buscando nuevas vías de comunicación y colaboración entre la Agencia y la Reumatología madrileña dada la alta prevalencia de nuestras enfermedades y la pérdida de calidad de vida y el alto coste que las enfermedades reumatológicas causan en nuestra sociedad.

Finalmente, queremos agradecer a todos los asistentes su interés y apoyo a este acto; a los investigadores, sus contribuciones que han hecho posible el que esta publicación haya visto la luz y a Shering-Plough por su apoyo continuado a los fines y actos científicos de nuestra Sociedad, que esta vez se ha traducido en ayuda logística para la organización de la reunión y en la dotación económica de los premios. Nos despedimos con el ánimo de incentivar la contribución a la mejora de la calidad científica de nuestra Sociedad.

La Junta Directiva de la SORCOM

Publicaciones Madrid 2006

publicación 01

Acebes JC, Sánchez-Pernaute O, Díaz-Oca A, Herrero-Beaumont G.

Ultrasonographic assessment of Baker's cysts after intra-articular corticosteroid injection in knee osteoarthritis. J Clin Ultrasound. 2006 Mar-Apr;34(3):113-7.

Purpose: To assess sonographic changes in Baker's cysts (BCs) of patients with knee osteoarthritis after a single intra-articular corticosteroid injection.

Methods: Thirty patients with knee osteoarthritis complicated with a symptomatic BC received a single intra-articular injection of 40 mg triamcinolone acetonide. Knee pain, swelling, and range of motion were evaluated. BC area and thickness of the cyst wall were measured with sonography before and 4 weeks after local treatment.

Results: A significant improvement in knee pain, swelling, and range of motion after corticosteroid injection was accompanied by a decrease in size of the BCs as well as in thickness of the cyst wall as measured by sonography. Moreover, the reduction of BC area on sagittal scans after treatment was significantly correlated with the improvement in range of motion.

Conclusions: In this series of osteoarthritis patients, injection of corticosteroids inside the knee joint accounted for a reduction in BC dimensions as well as cyst wall thickness. Sonography can be used not only for the diagnosis of BCs but also to monitor response to therapy.

publicación 02

Altman RD, Abramson S, Bruyere O, Clegg D, Herrero-Beaumont G, Maheu E, Moskowitz R, Pavelka K, Reginster JY.

Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. Osteoarthritis Cartilage. 2006 Oct;14(10):963-6.

publicación 03

Álvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, Sánchez-Pernaute O, Calvo E, Hernández M, Egido J, Herrero-Beaumont G.

Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. Ann Rheum Dis. 2006 Aug;65(8):998-1005.

Objective: To compare the effect of celecoxib with that of a classic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) on synovial inflammation and on the synovial expression of proinflammatory genes in patients with knee osteoarthritis (OA).

Methods: 30 patients with severe knee OA scheduled for total knee replacement surgery were included in a 3 month clinical trial. They were randomised to two groups: patients treated with celecoxib (CBX) (200 mg/24 h) and patients treated with aceclofenac (ACF) (100 mg/12 h). Those patients with OA who did not want to be treated with NSAIDs served as a control group. During knee surgery, synovial fluid (SF) and synovial membrane (SM) were collected. A SM specimen was fixed and embedded in paraffin and another part was frozen for molecular biology studies.

Results: At the end of study both CBX and ACF treated patients showed a significant improvement in pain and knee function compared with controls. Both drugs significantly reduced prostaglandin E(2) (PGE(2)) SF concentration and down regulated COX-2 mRNA and protein expression at the SM. However, synovial macrophage infiltration (CD68 antigen staining) and expression of proinflammatory mediators, such as interleukin 1beta and tumour necrosis factor alpha, were decreased only by CBX treatment.

Conclusion: Both drugs improved joint pain and function, inhibited SF PGE(2) concentration, and induced a decrease in synovial COX-2 expression and synthesis not related to the tissue inflammatory status. These data suggest that PGE(2) blocking agents may decrease PGE(2) production not only by direct COX-2 inhibition but also by down regulating COX-2 expression and synthesis. However, CBX and ACF appear to have different anti-inflammatory profiles in controlling OA synovial macrophage infiltration and proinflammatory expression.

publicación 04

Andreu JL, Silva L.

Cyclophosphamide in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006 Sep 14;355(11):1173.

publicación 05

Andreu JL, Ly-Pen D.

A randomized controlled trial of surgery vs steroid injection for carpal tunnel syndrome. Neurology. 2006 Mar 28;66(6):955-6;

publicación 06

Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Carmona L, Dolores Ruiz-Montesinos M, Ballina J, Navarro-Sarabia F.

Costs and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis Study Group. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: a comparison between time trade-off and the EuroQol. Arthritis Rheum. 2006 Oct 15;55(5):751-6.

Objective: To compare the utility values and quality-adjusted life years (QALYs) obtained by the Time Trade-Off instrument (TTO) and the EuroQol-5D (EQ-5D) in patients with rheumatoid arthritis (RA); to analyze the association between utility values and Disease Activity Score 28 (DAS28) and Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Methods: We conducted a longitudinal, prospective, 1-year study of RA patients selected randomly from 10 rheumatology clinics. TTO and EQ-5D were administered at 4 scheduled visits.

Results: The study sample comprised 300 RA patients (82% women, mean age 59 years, mean disease duration 10.3 years). A total of 260 patients completed both the TTO and the EQ-5D at baseline, and the mean +/- SD TTO scores were significantly higher than the EQ-5D scores (0.81 +/- 0.22 versus 0.53 +/- 0.35, P < 0.0001). The intraclass correlation coefficient (ICC) for the utility methods was 0.19. Data about changes in both TTO and EQ-5D scores during the study year were available in 163 patients. These changes tended to be larger in the TTO scores than the EQ-5D scores (mean +/- SD 0.05 +/- 0.25 versus -0.005 +/- 0.35, P = 0.054). The ICC for the mean changes in the utility scores was 0.24. Patients obtained a mean +/- SD of 0.04 +/- 0.20 QALYs based on TTO scores and 0.004 +/- 0.27 based on EQ-5D scores (P = 0.12). At baseline, the EQ-5D scores were highly correlated with the HAQ (r = -0.74) and moderately correlated with the DAS28 (r = -0.47), whereas the TTO correlated poorly with both the HAQ and DAS28. Correlation between the mean change in the EQ-5D and in the HAQ was moderate (r = -0.55).

Conclusion: TTO and EQ-5D do not yield the same utility values. The results suggest that the EQ-5D is more representative of RA status than the TTO, a valuable conclusion when addressing economic evaluations in RA.

publicación 07

Bodano A, Gonzalez A, Ferreiros-Vidal I, Balada E, Ordi J, Carreira P, Gómez-Reino JJ, Conde C.

Association of a non-synonymous single-nucleotide polymorphism of DNASEI with SLE susceptibility. 2006 Jul;45(7):819-23.

Objectives: To investigate the association of a non-synonymous single-nucleotide polymorphism (SNP) in DNASEI with susceptibility to systemic lupus erythematosus (SLE) and the production of autoantibodies to nuclear antigens.

Methods: The Gln244Arg (rs1053874) SNP was studied in 276 SLE patients and in 368 healthy controls of Spanish ancestry. Its relationship with SLE susceptibility, serum DNase I activity, anti-ribonucleoprotein (RNP), anti-double-stranded DNA (dsDNA), anti-nucleosome and anti-single-stranded DNA (ssDNA) antibodies was determined.

Results: An association of the Gln244Arg SNP with SLE susceptibility that followed a recessive genetic model (P=0.002) was found. The GG genotype was more common in SLE patients (59.8%) than in controls (47.3%). However, the Gln244Arg genotype did not correlate with DNase I activity in sera from SLE patients or from controls. In addition, the Gln244Arg SNP did not influence autoantibody titres significantly.

Conclusion: The association of the Gln244Arg SNP with SLE susceptibility indicates that common polymorphisms in DNASEI play a role in the genetics of SLE. However, the lack of effect of the Gln244Arg SNP on serum DNase I activity calls into question the direct involvement of this specific SNP.

publicación 08

Bruges-Armas J, Couto AR, Timms A, Santos MR, Bettencourt BF, Peixoto MJ, Colquhoun K, McNally EG, Carneiro V, Herrero-Beaumont G, Brown MA.

Ectopic calcification among families in the Azores: clinical and radiologic manifestations in families with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and chondrocalcinosis. Arthritis Rheum. 2006 Apr;54(4):1340-9.

Objective: Twelve families that were multiply affected with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) and/or chondrocalcinosis, were identified on the island of Terceira, The Azores, potentially supporting the hypothesis that the 2 disorders share common etiopathogenic factors. The present study was undertaken to investigate this hypothesis.

Methods: One hundred three individuals from 12 unrelated families were assessed. Probands were identified from patients attending the Rheumatic Diseases Clinic, Hospital de Santo Espirito, in The Azores. Family members were assessed by rheumatologists and radiologists. Radiographs of all family members were obtained, including radiographs of the dorsolumbar spine, pelvis, knees, elbows, and wrists, and all cases were screened for known features of chondrocalcinosis.

Results: Ectopic calcifications were identified in 70 patients. The most frequent symptoms or findings were as follows: axial pain, elbow, knee and metacarpophalangeal (MCP) joint pain, swelling, and/or deformity, and radiographic enthesopathic changes. Elbow and MCP joint periarticular calcifications were observed in 35 and 5 patients, respectively, and chondrocalcinosis was identified in 12 patients. Fifteen patients had sacroiliac disease (ankylosis or sclerosis) on computed tomography scans. Fifty-two patients could be classified as having definite (17%), probable (26%), or possible (31%) DISH. Concomitant DISH and chondrocalcinosis was diagnosed in 12 patients. Pyrophosphate crystals were identified from knee effusions in 13 patients. The pattern of disease transmission was compatible with an autosomal-dominant monogenic disease. The mean age at which symptoms developed was 38 years.

Conclusion: These families may represent a familial type of pyrophosphate arthropathy with a phenotype that includes peripheral and axial enthesopathic calcifications. The concurrence of DISH and chondrocalcinosis suggests a shared pathogenic mechanism in the 2 conditions.

publicación 09

Carmona L.

Quantifying risks: the case between glucocorticoids and tuberculosis. Arthritis Rheum. 2006 Feb 15;55(1):1-2.

publicación 10

Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group.

Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. Arthritis Res Ther. 2006;8(3):R72.

The aim of the present work is to compare drug survival and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab (tumor necrosis factor [TNF] antagonists) in spondylarthritis (SpA) with those of rheumatoid arthritis (RA). To this purpose, we analysed the data in BIOBADASER (2000-2005), a drug registry launched in 2000 for long-term follow-up of the safety of these biologics in rheumatic diseases. The rates of drug discontinuation and adverse events (AEs) in SpA (n = 1,524) were estimated and compared with those of RA (n = 4,006). Cox regression analyses were used to adjust for independent factors. Total exposure to TNF antagonists for SpA was 2,430 patient-years and 7,865 for RA. Drug survival in SpA was significantly greater than in RA at 1, 2, and 3 years. The hazard ratio (HR) for discontinuation in SpA compared with RA was 0.66 (95% confidence interval [CI], 0.57-0.76) after adjustment for age, gender, and use of infliximab. The difference remained after controlling for the individual medication and its place in the sequence of treatment. There were fewer SpA patients with AEs (17%) than RA patients (26%; $p < 0.001$). The HR for AEs in SpA was 0.80 (95% CI, 0.70-0.91) compared with RA after adjustment for age, disease duration, and use of infliximab. In conclusion, due in part to a better safety profile, survival of TNF antagonists in SpA is better than in RA. TNF antagonists are at present a safe and effective therapeutic option for long-term treatment of patients with SpA failing to respond to traditional drugs. Because chronic therapy is necessary, continual review of this issue is necessary.

publicación 11

Carreira PE.

'Quality of pain' in systemic sclerosis. 2006 Oct;45(10):1185-6.

publicación 12

Castañeda Sanz S, Bruges-Armas J, Herrero-Beaumont G.

Importance of subchondral bone and synovial membrane on the pathogenesis and treatment of osteoarthritis. Acta Reumatol Port. 2006 Jul-Sep;31(3):205-13. Review.

Osteoarthritis (OA) is one of the most prevalent diseases of the musculoskeletal system, and it is caused by an unbalance in chondrocyte homeostasis. Although the chondrocyte is considered the key element in the maintenance of cartilage homeostasis, other structures like subchondral bone and synovial membrane are also involved in the development and progression of OA. In fact, OA is considered an example of a global failure of joint structures. In this paper, we will review the role of subchondral bone and synovium in the pathogenesis of OA, as well as their possible therapeutic implications.

publicación 13

Castañeda S, Largo R, Calvo E, Rodriguez-Salvanés F, Marcos ME, Díaz-Curiel M, Herrero-Beaumont G.

Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. 2006 Jan;35(1):34-41.

Introduction: Experimental models of osteoporosis in rabbits are useful to investigate anabolic agents because this animal has a fast bone turnover with predominant remodelling over the modelling processes. For that purpose, it is necessary to characterize the densitometric values of each type of bony tissue.

Objective: To determine areal bone mass measurement in the spine and in trabecular, cortical and subchondral bone of the knee in healthy and osteoporotic rabbits.

Design: Bone mineral content and bone mineral density were measured in lumbar spine, global knee, and subchondral and cortical bone of the knee with dual energy X-ray absorptiometry using a Hologic QDR-1000/W densitometer in 29 skeletally mature female healthy New Zealand rabbits. Ten rabbits underwent triplicate scans for evaluation of the effect of repositioning. Osteoporosis was experimentally induced in 15 rabbits by bilateral ovariectomy and postoperative corticosteroid treatment for 4 weeks. Identical dual energy X-ray absorptiometry (DXA) studies were performed thereafter.

Results: Mean values of bone mineral content at the lumbar spine, global knee, subchondral bone and cortical tibial metaphysis were: 1934+/-217 mg, 878+/-83 mg, 149+/-14 mg and 29+/-7.0 mg, respectively. The mean values of bone mineral density at the same regions were: 298+/-24 mg/cm(2), 455+/-32 mg/cm(2), 617+/-60 mg/cm(2) and 678+/-163 mg/cm(2), respectively. Bone mineral content and bone density of healthy rabbits followed a normal distribution at the four skeletal regions studied. Precision after triplicate repositioning yielded a coefficient of variation ranging from 2.6% to 3.8%. The least significant change ranged between 7.3% and 10.7%. Bone mineral density measured at the four different skeletal regions correlated significantly. Bone mineral density in osteoporotic rabbits was significantly lower in the four regions studied than that in controls, rendering a T-score of, respectively, -2.0+/-1.1 in the lumbar spine, -2.2+/-2.1 in the global knee, -1.9+/-0.6 in the subchondral bone, and -5.7+/-3.1 in the cortical tibia ($P<0.05$).

Conclusions: DXA is a reliable and precise method to evaluate the bone mass in rabbits. Our results also suggest that subchondral bone is a bone of mixed densitometric characteristics with marked cortical bone predominance.

publicación 14

Cobo-Ibáñez T, Muñoz-Fernández S, Hidalgo-Barrero V, Martín-Mola E.

Medium-long term treatment with infliximab and methotrexate in posterior and/or chronic uveitis refractory to conventional treatment. 2006 Jan 14;126(1):34-5.

publicación 15

Costas J, Pérez-Pampin E, Ferreiros-Vidal I, Torres M, Phillips C, Vicario JL, Pablos JL, Carracedo A, Gómez-Reino JJ, González A.

SUMO4 and MAP3K7IP2 single nucleotide polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. 2006 Jun;33(6):1048-51.

Objective: To explore the role of single nuclear polymorphisms (SNP) in 2 candidate genes, SUMO4 and MAP3K7IP2, in susceptibility to rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Two cohorts from different Spanish towns totalling 635 patients with RA and 826 controls were studied. Six SNP were genotyped by matrix assisted laser desorption-ionization time-of-flight (MALDI-TOF) with the MassARRAY SNP genotyping system.

Results: We found no association with susceptibility to RA for any of the SNP including a previously described functional variant in the SUMO4 gene (163A-->G). RA susceptibility was independent of the haplotypes defined by the 6 SNP and there was also no association with clinical features of RA.

Conclusion. SUMO4 and MAP3K7IP2 SNP did not significantly influence predisposition to and features of RA, in contrast to previous genetic and functional evidence that suggested their involvement.

publicación 16

De Miguel Mendieta E, Cobo Ibáñez T, Usón Jaeger J, Bonilla Hernán G, Martín Mola E.

Clinical and ultrasonographic findings related to knee pain in osteoarthritis. 2006 Jun;14(6):540-4

Objectives: To determine clinical and sonographic factors associated with painful episodes in patients with knee osteoarthritis (OA).

Methods: In this cross-sectional controlled study, patients with primary knee OA (ACR criteria) were prospectively placed into two groups. Group A: 81 patients with knee pain during physical activity >or=30 mm in visual analogue scale (VAS) for pain for at least 48 h prior to inclusion; Group B: 20 patients without knee pain from at least 1 month prior to inclusion. Clinical parameters, knee radiographic and ultrasonographic findings were collected. The sonographic study assessed joint effusion in the suprapatellar pouch, infrapatellar superficial and deep bursitis, meniscal lesions, anserine tendinobursitis, and Baker's cyst.

Results: Group A patients tended to be older and heavier women than group B ($P<0.05$). The most frequent radiographic stage was III (57%) in group A, and I (35%) and II (35%) in group B, showing differences in the distribution of each radiographic stage ($P<0.005$). The most frequent ultrasonographic finding in group A was suprapatellar effusion (79%), and in group B it was meniscal lesions (40%). Ultrasonographic findings showed in group A a significant increase of suprapatellar effusion ($P<0.001$) and a tendency towards an increase of Baker's cyst ($P=0.06$). Suprapatellar effusion, Baker's cyst, and body mass index (BMI) were the factors associated with the appearance of pain after the logistic regression analysis.

Conclusions: Suprapatellar effusion, Baker's cyst, and higher BMI are more frequent and seem to be risk factors of painful flare in OA of the knee.

publicación 17

Fernández-Nebro A, Urena I, Irigoyen MV, García-Vicuña R.

Anti-TNF-alpha for treatment of amyloidosis associated with Crohn's disease. 2006 Nov;55(11):1666-7

publicación 18

García Aparicio AM, Muñoz Fernández S, González J, Arribas JR, Pena JM, Vázquez JJ, Martínez ME, Coya J, Martin Mola E.

Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. Clin Rheumatol. 2006 Jul;25(4):537-9.

Objective: To evaluate bone mineral metabolism in HIV infected and asymptomatic patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) containing protease inhibitors (PI) and naive patients.

Methods: We studied 30 asymptomatic HIV infected male patients, 13 in the naive group and 17 in the IP group, both without differences in demographics characteristics. We excluded women and patients with any known factor associated to osteopenia. We did a nutritional questionnaire, a DEXA scan in lumbar spine and femur, a study of CD4 lymphocytes, viral load and an analysis of bone formation and resorption markers in all patients. We compared vitamin D and PTH levels with a control group of healthy male volunteers age-pareated. For the statistical analysis we used the SPSS program.

Results: Osteopenia was present in 17/30 (57%), 8/13 (61.5%) in the naive group and 9/17 (53%) in the PI group (not significant differences). We found a vitamin D deficiency in 86% of patients, with mean serum levels that was found to be significantly lower than those from a healthy control group ($p=0.04$). Testosterone level was significantly related to bone mineral density in lumbar spine ($p</=0.05$).

Conclusions: HIV may be an individual risk factor in bone disorders, requiring calcium and vitamin D supplementation.

publicación 19

Gómez-Barrena E, Lindroos L, Ceponis A, López-Franco M, Sánchez-Pernaute O, Monkkonen J, Salo J, Herrero-Beaumont G, Konttinen Y.

Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is modified by intra-articular liposomal clodronate in an experimental model of arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2006 Nov-Dec;24(6):622-8.

Objective: High-dose liposomal bisphosphonates exert apoptotic effects. This work studies the chondroprotective and anti-inflammatory properties of intra-articularly administered low-dose, non-cytotoxic liposomal clodronate.

Methods: Antigen induced arthritis in rabbits was treated with intra-articular injections of liposomal clodronate. Drug effects on cartilage oligomeric matrix protein COMP was assessed using immunohistochemistry and morphometry of synovial membrane and hyaline articular cartilage.

Results: COMP remained close to normal in liposomal clodronate treated superficial articular cartilage compared to a significant loss of COMP in arthritis controls treated with empty liposomes. The middle and deep layers of the hyaline articular cartilage were characterized by highly increased COMP expression in liposomal clodronate treated AIA joints compared to controls. In contrast to cartilage, synovial COMP expression was slightly decreased as a result of liposomal clodronate treatment.

Conclusion: Low-dose, non-cytotoxic liposomal clodronate exerts a dichotomous effect on synovial membrane and articular cartilage COMP in the AIA model. COMP is a useful inflammation marker in the synovial tissue, but it also contributes to the structural integrity of the hyaline articular cartilage forming bridges between type II and IX collagens. Enhancement of COMP in clodronate treated AIA cartilage suggests a chondroprotective and anti-inflammatory effect in the inflammatorily damaged and mechanically strained cartilage.

publicación 20

Gómez-Reino J, Carmona L.

Recommendations to lower the risk of tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists. Acta Reumatol Port. 2006 Jul-Sep;31(3):201-3.

publicación 21

Gómez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group.

Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Res Ther. 2006;8(1):R29.

The objective of this work is to analyze the survival of infliximab, etanercept and adalimumab in patients who have switched among tumor necrosis factor (TNF) antagonists for the treatment of chronic arthritis. BIOBADASER is a national registry of patients with different forms of chronic arthritis who are treated with biologics. Using this registry, we have analyzed patient switching of TNF antagonists. The cumulative discontinuation rate was calculated using the actuarial method. The log-rank test was used to compare survival curves, and Cox regression models were used to assess independent factors associated with discontinuing medication. Between February 2000 and September 2004, 4,706 patients were registered in BIOBADASER, of whom 68% had rheumatoid arthritis, 11% ankylosing spondylitis, 10% psoriatic arthritis, and 11% other forms of chronic arthritis. One- and two-year drug survival rates of the TNF antagonist were 0.83 and 0.75, respectively. There were 488 patients treated with more than one TNF antagonist. In this situation, survival of the second TNF antagonist decreased to 0.68 and 0.60 at 1 and 2 years, respectively. Survival was better in patients replacing the first TNF antagonist because of adverse events (hazard ratio (HR) for discontinuation 0.55 (95% confidence interval (CI), 0.34-0.84)), and worse in patients older than 60 years (HR 1.10 (95% CI 0.97-2.49)) or who were treated with infliximab (HR 3.22 (95% CI 2.13-4.87)). In summary, in patients who require continuous therapy and have failed to respond to a TNF antagonist, replacement with a different TNF antagonist may be of use under certain situations. This issue will deserve continuous reassessment with the arrival of new medications.

publicación 22

González-Álvaro I, Domínguez-Jiménez C, Ortiz AM, Núñez-González V, Roda-Navarro P, Fernández-Ruiz E, Sancho D, Sánchez-Madrid F.

Interleukin-15 and interferon-gamma participate in the cross-talk between natural killer and monocytic cells required for tumour necrosis factor production. Arthritis Res Ther. 2006;8(4):R88.

We have characterized the lymphocyte subset and the receptor molecules involved in inducing the secretion of TNF by monocytic cells in vitro. The TNF secreted by monocytic cells was measured when they were co-cultured with either resting or IL-15-stimulated lymphocytes, T cells, B cells or natural killer (NK) cells isolated from the peripheral blood of healthy subjects and from the synovial fluid from patients with inflammatory arthropathies. Co-culture with IL-15-activated peripheral blood or synovial fluid lymphocytes induced TNF production by monocytic cells within 24 hours, an effect that was mainly mediated by NK cells. In turn, monocytic cells induced CD69 expression and IFN-gamma production in NK cells, an effect that was mediated mainly by beta2 integrins and membrane-bound IL-15. Furthermore, IFN-gamma increased the production of membrane-bound IL-15 in monocytic cells. Blockade of beta2 integrins and membrane-bound IL-15 inhibited TNF production, whereas TNF synthesis increased in the presence of anti-CD48 and anti-CD244 (2B4) monoclonal antibodies. All these findings suggest that the cross-talk between NK cells and monocytes results in the sustained stimulation of TNF production. This phenomenon might be important in the pathogenesis of conditions such as rheumatoid arthritis in which the synthesis of TNF is enhanced.

publicación 23

Gutiérrez-Canas I, Juarranz Y, Santiago B, Arranz A, Martínez C, Galindo M, Paya M, Gomáriz RP, Pablos JL.

VIP down-regulates TLR4 expression and TLR4-mediated chemokine production in human rheumatoid synovial fibroblasts. Rheumatology (Oxford). 2006 May;45(5):527-32.

Objectives: Vasoactive intestinal peptide (VIP) has demonstrated therapeutic effects in arthritis by inhibiting both innate and acquired immune responses. We investigated the potential effects of VIP in the regulation of Toll-like receptor (TLR) expression and function in synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA).

Methods: Cultured fibroblast-like synoviocytes (FLS) were obtained from patients with RA and OA. The effects of VIP on basal or TNF-alpha or lipopolysaccharide (LPS)-induced TLR2, TLR4 and MyD88 expression and its effects on TLR4-mediated CCL2 and CXCL8 chemokine production were studied by reverse transcription-polymerase chain reaction, western blotting and enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: TLR2, TLR4 and MyD88 mRNA expression was increased in RA FLS compared with OA FLS. The largest increase was observed for TLR4 and there was also overexpression at the protein level in RA FLS. TLR4 and MyD88 mRNA and proteins were induced by LPS and TNF-alpha in RA FLS. VIP down-regulated the induced but not the constitutive expression of TLR4 and MyD88 in RA FLS. VIP treatment decreased CCL2 and CXCL8 chemokine production in response to TLR4 activation with LPS in RA FLS.

Conclusions: We demonstrate that VIP down-regulates LPS and TNF-alpha activation of TLR4 expression and the TLR4 functional response in terms of proinflammatory chemokine production. These studies suggest that the pleiotropic anti-inflammatory actions of VIP involve inhibitory effects on TLR4 expression and signalling.

publicación 24

Jakob F, Marín F, Martín-Mola E, Torgerson D, Fardellone P, Adami S, Thalassinos NC, Sykes D, Melo-Gomes J, Chinn C, Nicholson T, Cooper C.

Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). QJM. 2006 Aug;99(8):531-43.

Background: Osteoporotic fractures remain a major public health problem. Currently available osteoporosis therapies significantly reduce the risk of fractures, but up to 50% of patients have an inadequate clinical outcome to therapy. AIM: To describe the clinical and quality of life (QOL) of a study population meeting a proposed definition of inadequate clinical outcome to osteoporosis therapy, recruited for the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO).

Design: Cross-sectional, observational study. METHODS: Post-menopausal women with osteoporosis (n = 2314) were divided into Group 1 (those who had previously experienced a fragility fracture despite osteoporosis drug therapy for at least 12 months) (n = 1309, 57%), or Group 2 (those who had previously discontinued osteoporosis drug therapy due to non-compliance or side-effects) (n = 1005; 43%). Baseline clinical characteristics, quality of life (QOL) and osteoporosis/falls risk factors were analysed.

Results: The overall population had low BMD (mean +/- SD T-score at lumbar spine -3.1 +/- 1.1), and risk factors for fracture such as previous fractures (67.8%), family history (15.1%), and prolonged glucocorticoid use (17.5%). QOL was poor: total QUALEFFO and EQ-5D scores were 46.8 +/- 18.7, and 0.50 +/- 0.33, respectively. Patients in Group 1 had higher age and body mass index, fewer hours of exercise, more previous fragility fractures and falls, and poorer QOL scores.

Discussion: Our definition of inadequate clinical outcome from osteoporosis drug therapy identifies a severe osteoporosis cohort with poor QOL and increased fracture risk. Using such a definition may lead to earlier recognition of inadequate clinical outcome to osteoporosis therapy, and improved interventions and results.

publicación 25

Joven BE, Almodóvar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL.

Does anti-tumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? Ann Rheum Dis. 2006 May;65(5):699.

publicación 26

Juarranz Y, Gutiérrez-Canas I, Arranz A, Martínez C, Abad C, Leceta J, Pablos JL, Gomáriz RP.

VIP decreases TLR4 expression induced by LPS and TNF-alpha treatment in human synovial fibroblasts. Ann N Y Acad Sci. 2006 Jul;1070:359-64.

It has been demonstrated that VIP produces beneficial effects both in a murine model of rheumatoid arthritis and in human rheumatoid synovial fibroblasts through the modulation of proinflammatory mediators. Toll-like receptors (TLRs) play a key role in the immediate recognition of microbial surface components by immune cells prior to the development of adaptative microbe-specific immune responses. In this study, we demonstrate that VIP decreases lipopolysaccharide (LPS) and TNF-alpha-induced expression of TLR4 and its correlation with the production of CCL2 and CXCL8 chemokines in human synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Our results add a new step for the use of VIP, as a promising candidate, for the treatment of rheumatoid arthritis.

publicación 27

Koski JM, Saarakkala S, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H, Balint P, Bruyn GA, Filippucci E, Grassi W, Iagnocco A, Luosujarvi R, Manger B, De Miguel E, Naredo E, Scheel AK, Schmidt WA, Soini I, Szkudlarek M, Terslev L, Usón J, Vuoristo S, Ziswiler HR.

Assessing the intra- and inter-reader reliability of dynamic ultrasound images in power Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis. 2006 Dec;65(12):1658-60.

Objective: To assess the intra-reader and inter-reader reliabilities of interpreting ultrasonography by several experts using video clips.

Method: 99 video clips of healthy and rheumatic joints were recorded and delivered to 17 physician sonographers in two rounds. The intra-reader and inter-reader reliabilities of interpreting the ultrasound results were calculated using a dichotomous system (normal/abnormal) and a graded semiquantitative scoring system.

Results: The video reading method worked well. 70% of the readers could classify at least 70% of the cases correctly as normal or abnormal. The distribution of readers answering correctly was wide. The most difficult joints to assess were the elbow, wrist, metacarpophalangeal (MCP) and knee joints. The intra-reader and inter-reader agreements on interpreting dynamic ultrasound images as normal or abnormal, as well as detecting and scoring a Doppler signal were moderate to good (kappa = 0.52-0.82).

Conclusions: Dynamic image assessment (video clips) can be used as an alternative method in ultrasonography reliability studies. The intra-reader and inter-reader reliabilities of ultrasonography in dynamic image reading are acceptable, but more definitions and training are needed to improve sonographic reproducibility.

publicación 28

López-Longo FJ, Rodríguez-Mahou M, Sánchez-Ramón S, Estecha A, Balsera M, Plaza R, Fernández-Cruz E, Pérez LC.

Anti-cyclic citrullinated peptide versus anti-Sa antibodies in diagnosis of rheumatoid arthritis in an outpatient clinic for connective tissue disease and spondyloarthritis. J Rheumatol. 2006 Aug;33(8):1476-81.

Objective: To compare the diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-Sa antibodies in serum for prediction of rheumatoid arthritis (RA) in an outpatient clinic for connective tissue diseases and spondyloarthritides.

Methods: A cross-sectional study was carried out to analyze the presence or absence of anti-CCP and anti-Sa antibodies in the sera of 250 randomly selected patients. The disease distribution in the study was as follows: 87 patients had RA (34.8%); 90 (36%) had other connective tissue diseases (CTD); 50 (20%) spondyloarthritis; 19 (7.6%) polymyalgia rheumatica; and 4 (1.6%) juvenile idiopathic arthritis.

Results: Anti-CCP antibodies were detected in 63 patients with RA and in 9 patients with other illnesses [sensitivity 72.4%, specificity 94.4%, positive predictive value (PPV) 87.5%]. Anti-Sa antibodies were detected in 38 patients with RA and in 6 patients with other illnesses (sensitivity 43.6%, specificity 96.3%, PPV 86.3%). Anti-CCP and anti-Sa results were discordant in up to 47 of 87 RA patients. No relation between the presence of anti-Sa and higher or lower titers of anti-CCP antibodies was observed.

Conclusion: The diagnostic value in RA is similar for both antibodies. However, the sensitivity of anti-CCP detection is higher than that of anti-Sa. Our results suggest that presence of anti-Sa antibodies in serum may be useful as a complementary assay when anti-CCP antibodies are negative and RA is suspected.

publicación 29

Martínez A, Sánchez E, Valdivia A, Orozco G, López-Nevot MA, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Fernández-Gutiérrez B, de la Concha EG, García-Sánchez A, Koeleman BP, Urcelay E, Martín J.

Epistatic interaction between FCRL3 and NFkappaB1 genes in Spanish patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006 Sep;65(9):1188-91.

Background: A Japanese study has described a strong association between rheumatoid arthritis and several polymorphisms located in the Fc receptor-like 3 (FCRL3) gene, a member of a family of genes related to Fc receptors located on chromosome 1q21-23.

Objectives: To evaluate the association between rheumatoid arthritis and FCLR3 polymorphisms in a large cohort of Caucasian patients with rheumatoid arthritis and healthy controls of Spanish origin. Owing to the described functional link between the FCRL3 polymorphisms and the transcription factor nuclear factor kappaB (NFkappaB), a functional polymorphism located in the NFkappaB1 gene was included.

Methods: 734 patients with rheumatoid arthritis from Madrid and Granada, Spain, were included in the study, along with 736 healthy controls. Polymorphisms in the FCRL3 gene were studied by TaqMan technology. The -94ins/delATTG NFkappaB1 promoter polymorphism was analysed by fragment analysis after polymerase chain reaction with labelled primers. Genotypes were compared using 3x2 contingency tables and chi2 values.

Results: No overall differences were found in any of the FCRL3 polymorphisms and in the NFkappaB1 promoter polymorphism when patients were compared with controls. However, when stratified according to NFkappaB1 genotypes, a susceptibility effect of FCRL3 polymorphisms was observed in patients who were heterozygotes for NFkappaB1 (pc = 0.003).

Conclusions: The FCRL3 polymorphisms associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population are not associated per se with rheumatoid arthritis in a Spanish population. A genetic interaction was found between NFkappaB1 and FCRL3 in Spanish patients with rheumatoid arthritis. These findings may provide a general rationale for divergent genetic association results in different populations.

publicación 30

Martínez A, Valdivia A, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Fernández-Gutierrez B, De la Concha E, Urcelay E.

Role of SLC22A4, SLC22A5, and RUNX1 genes in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 May;33(5):842-6.

Objective: Excessively suppressed expression of the SLC22A4 gene by RUNX1 is associated with the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Two etiological polymorphisms in the RUNX1 and SLC22A4 genes have been defined in a Japanese population. We studied additional polymorphisms to ascertain whether any SLC22A4/SLC22A5 haplotype is relevant for RA predisposition in a Spanish population.

Method: We performed a case-control study comprising 416 patients with RA and 501 healthy subjects.

Results: The etiologic SLC22A4 mutation was rarely found in homozygosis (0.72% patients vs 0.40% controls). None of the 4 haplotypes present in the SLC22A4/SLC22A5 region in 5q31 showed significant association with RA in our Spanish cohort. The causative RUNX1 variant found in a Japanese cohort displayed the same genotype distribution in our population. However, no difference was observed when allele or genotype frequencies were compared between Spanish patients with RA and controls.

Conclusion: The SLC22A4 and RUNX1 polymorphisms described as etiological in the Japanese study did not show a significant role in RA susceptibility in our population. The mechanism proposed by these Japanese investigators could underlie RA susceptibility irrespective of ethnicity, but the lower mutation rate present in our population hampered detection of a significant effect. Most probably the lack of mutated SLC22A4 substrate explains the absence of RUNX1 association with RA observed in our population.

publicación 31

Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejón R, Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M, Andreu JL, Vargas JA.

Decrease of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2006 Apr;65(4):553-4.

publicación 32

Micheloud D, Nuno L, Rodríguez-Mahou M, Sánchez-Ramón S, Ortega MC, Aguaron A, Junco E, Carbone J, Fernández-Cruzl E, Carreño L, López-Longo FJ.

Efficacy and safety of Etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. Lupus. 2006;15(12):881-5.

We report one case of pregnancy-onset severe diffuse proliferative nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE), who was successfully treated with a combination of anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha, plasmapheresis and high-dose intravenous gammaglobulin. No flares were observed either in clinical symptoms or in laboratory examinations during pregnancy or after delivery. Her autoantibodies except fluorescent anti-nuclear antibodies were negative. We suggest that a combination of anti-TNF-alpha, plasmapheresis and high-dose intravenous gammaglobulin may be a safe and effective therapy for pregnant patients suffering severe lupus nephritis.

publicación 33

Miranda-Carus ME, Benito-Miguel M, Balsa A, Cobo-Ibánez T, Pérez de Ayala C, Pascual-Salcedo D, Martín-Mola E.

Peripheral blood T lymphocytes from patients with early rheumatoid arthritis express RANKL and interleukin-15 on the cell surface and promote osteoclastogenesis in autologous monocytes. Arthritis Rheum. 2006 Apr;54(4):1151-64.

Objective: To investigate the osteoclastogenic potential of T cells from the peripheral blood (PB) and synovial fluid (SF) of patients with rheumatoid arthritis (RA) on autologous monocytes, and to study the cytokines implicated in this process.

Methods: T cells and monocytes were isolated from the PB of 20 healthy subjects and 20 patients with early RA, and from the SF of 20 patients with established RA. Autologous T cell/monocyte cocultures were established in the absence of exogenous cytokines or growth factors in order to examine spontaneous ex vivo osteoclast differentiation by tartrate-resistant acid phosphatase staining and calcified matrix resorption activity.

Results: Surface RANKL was expressed on freshly isolated T cells from the PB of patients with early RA and the SF of patients with established RA. In addition, surface interleukin-15 (IL-15) was detected on freshly isolated T cells and monocytes from the PB of patients with early RA and the SF of patients with established RA. Autologous T cell/monocyte cocultures derived from the SF of patients with established RA and from the PB of patients with early RA, but not from the PB of healthy controls, resulted in osteoclast differentiation that was significantly inhibited by osteoprotegerin (OPG) and by neutralizing monoclonal antibodies to IL-15, IL-17, tumor necrosis factor alpha (TNFalpha), and IL-1beta. OPG, anti-TNFalpha, and anti-IL-1beta demonstrated a cooperative inhibitory effect. At 1-year followup, surface RANKL and IL-15 and ex vivo osteoclastogenesis were no longer observed on PB T cells or monocytes from patients with early RA in whom clinical remission had been achieved with treatment.

Conclusion: T cells are important contributors to the pathogenesis of bone erosions in RA through interaction with osteoclast precursors of the monocyte/macrophage lineage.

publicación 34

Molina Infante J, Sanz García C, López Longo FJ, Munoz García P, Matilla Pena A, Catalina Rodríguez MV.

Acute pancreatitis as a presentation of panarteritis nodosa associated with hepatitis C: tuberculous reactivation due to triple immunosuppressive therapy. Gastroenterol Hepatol. 2006 Dec;29(10):652-3.

publicación 35

Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006 Jun;20(3):487-505.

Uveitis is a prevalent disease that mainly affects young people. It leads to a significant number of visual losses. Acute anterior uveitis is the most prevalent form, and it is often associated with spondyloarthritides in which uveitis can be the first manifestation of disease. Precise patterns of uveitis are frequently associated with systemic diseases. Thus, the close collaboration between ophthalmologists and rheumatologists avoids unnecessary diagnostic tests and is essential for the correct assessment and treatment of these patients. Acute anterior uveitis usually has a good prognosis compared with other forms of uveitis. However, it is a cause of disability when flares are frequent. Small prospective studies conducted with sulphasalazine have demonstrated a reduction in the number of flares. Other patterns of uveitis have a worse prognosis, and systemic corticosteroids and/or immunosuppressive drugs are usually required. Infliximab is a promising therapeutic option in selected patients.

publicación 36

Naredo E, Moller I, Moragues C, de Agustín JJ, Scheel AK, Grassi W, de Miguel E, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, D'Agostino MA, Filippucci E, Iagnocco A, Kane D, Koski JM, Mayordomo L, Schmidt WA, Swen WA, Szkudlarek M, Terslev L, Torp-Pedersen S, Uson J, Wakefield RJ, Werner C.

EULAR Working Group for Musculoskeletal Ultrasound. Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. Ann Rheum Dis. 2006 Jan;65(1):14-9.

Objective: To assess the interobserver reliability of the main periarticular and intra-articular ultrasonographic pathologies and to establish the principal disagreements on scanning technique and diagnostic criteria between a group of experts in musculoskeletal ultrasonography.

Methods: The shoulder, wrist/hand, ankle/foot, or knee of 24 patients with rheumatic diseases were evaluated by 23 musculoskeletal ultrasound experts from different European countries randomly assigned to six groups. The participants did not reach consensus on scanning method or diagnostic criteria before the investigation. They were unaware of the patients' clinical and imaging data. The experts from each group undertook a blinded ultrasound examination of the four anatomical regions. The ultrasound investigation included the presence/absence of joint effusion/synovitis, bony cortex abnormalities, tenosynovitis, tendon lesions, bursitis, and power Doppler signal. Afterwards they compared the ultrasound findings and re-examined the patients together while discussing their results.

Results: Overall agreements were 91% for joint effusion/synovitis and tendon lesions, 87% for cortical abnormalities, 84% for tenosynovitis, 83.5% for bursitis, and 83% for power Doppler signal; kappa values were good for the wrist/hand and knee (0.61 and 0.60) and fair for the shoulder and ankle/foot (0.50 and 0.54). The principal differences in scanning method and diagnostic criteria between experts were related to dynamic examination, definition of tendon lesions, and pathological v physiological fluid within joints, tendon sheaths, and bursae.

Conclusions: Musculoskeletal ultrasound has a moderate to good interobserver reliability. Further consensus on standardisation of scanning technique and diagnostic criteria is necessary to improve musculoskeletal ultrasonography reproducibility.

publicación 37

Orozco G, Robledo G, Linga Reddy MV, García A, Pascual-Salcedo D, Balsa A, González-Gay MA, Eimon A, Paira S, Scherbarth HR, Pons-Estel BA, Petersson IF, Alarcón-Riquelme M, Martín J.

Study of the role of a functional polymorphism of MHC2TA in rheumatoid arthritis in three ethnically different populations. Rheumatology (Oxford). 2006 Nov;45(11):1442-4.

publicación 38

Orozco G, Sánchez E, González-Gay MA, López-Nevot MA, Torres B, Pascual-Salcedo D, Balsa A, Pablos JL, García A, González-Escribano MF, Martín J.

SLC22A4, RUNX1, and SUMO4 polymorphisms are not associated with rheumatoid arthritis: a case-control study in a Spanish population. J Rheumatol. 2006 Jul;33(7):1235-9.

Objective: To replicate the association reported in Japanese individuals of functional SLC22A4 and RUNX1 polymorphisms with rheumatoid arthritis (RA), and to test the possible role in this trait of a functional variant of the SUMO4 gene that was shown to be associated with another related autoimmune disease, type 1 diabetes (T1D).

Methods: Our study population consisted of 886 patients with RA and 987 healthy controls. All subjects were of Spanish Caucasian origin. We conducted a case-control association study with 6 single-nucleotide polymorphisms (SNP) spanning the SLC22A4 gene. SNP mapping in the RUNX1 gene associated with RA in a Japanese population and a SUMO4 polymorphism associated with T1D were also studied.

Results: No statistically significant differences between patients with RA and healthy controls were observed when comparing the distribution of the genotypes or alleles of any of the SLC22A4 polymorphisms tested. Similarly, no evidence of association between RA and the SLC22A4 haplotype previously reported to be associated in a Japanese population was found. With regard to the RUNX1 and SUMO4 SNP, we did not observe statistically significant differences in the distribution of genotypes or alleles between patients with RA and healthy controls.

Conclusion: These results suggest that the SLC22A4, RUNX1, and SUMO4 polymorphisms analyzed do not confer a relevant role in susceptibility to RA in the Spanish population.

publicación 39

Palao G, Santiago B, Galindo MA, Rullas JN, Alcami J, Ramírez JC, Pablos JL.

Fas activation of a proinflammatory program in rheumatoid synoviocytes and its regulation by FLIP and caspase 8 signaling. Arthritis Rheum. 2006 May;54(5):1473-81.

Objective: The expansion of an aggressive population of fibroblast-like synoviocytes (FLS) in rheumatoid arthritis (RA) synovium occurs despite their expression of functional death receptors and exposure to death receptor ligands. FLS can survive Fas challenge because of the constitutive expression of FLIP apoptosis inhibitor. We investigated whether Fas signaling plays a pathogenetic role by activating a nonapoptotic proinflammatory program in RA FLS.

Methods: Cultured RA FLS were stimulated with an agonistic anti-Fas antibody in the presence or absence of the caspase inhibitor Z-VAD-FMK or after RNA interference with a short hairpin RNA expression plasmid directed against FLIP. NF-kappaB and activator protein 1 (AP-1) activation was studied by electrophoretic mobility shift assays and p65 immunofluorescence analysis, and expression of messenger RNA (mRNA) for monocyte chemoattractant protein 1, interleukin-8, IkappaB alpha, and matrix metalloproteinases (MMPs) 1, 9, and 13 was examined by reverse transcription-polymerase chain reaction. Chemotactic activity of Fas-activated FLS-conditioned media was studied in Transwell migration assays.

Results: Fas stimulation activated NF-kappaB and AP-1, and this response required caspase activity, since Z-VAD-FMK inhibitor precluded it. FLIP was processed to p43 protein after Fas stimulation in a caspase-dependent manner, and inhibition of FLIP expression resulted in reduced Fas-triggered NF-kappaB activation. Fas stimulation increased expression of mRNA for IkappaB alpha, MMPs, and chemokines, and Fas-activated RA FLS displayed increased chemotactic activity for monocytic cells.

Conclusion: Fas triggering may contribute to the proinflammatory features of RA FLS by activating NF-kappaB and AP-1 and by expression of relevant target genes, such as MMPs and chemokines. Fas proinflammatory signaling is dependent upon caspase activity and FLIP expression. These data implicate FLIP as a potentially important molecular switch that turns the Fas signaling away from apoptosis and toward induction of a proinflammatory phenotype in RA FLS.

publicación 40

Paya M, Segovia JC, Santiago B, Galindo M, del Río P, Pablos JL, Ramírez JC.

Optimising stable retroviral transduction of primary human synovial fibroblasts. J Virol Methods. 2006 Oct;137(1):95-102.

Fibroblast like synoviocytes are the main resident cells in normal joints and are known to play a major role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Efficient gene targeting of fibroblast like synoviocytes (FLS) is a major goal of current ex vivo gene therapy approaches for the treatment of rheumatoid arthritis. However, there is a need to improve viral systems capable of delivering genes to human rheumatoid fibroblasts and attempts have been made to develop a protocol for high efficiency, reproducible gene transfer using a replication-defective retrovirus vector. The effects of different experimental conditions were examined as well as those related to cellular and viral features on the efficiency of transducing the retroviral-driven expression of enhanced green fluorescent protein (EGFP) to FLS harvested from patients with rheumatoid arthritis. The optimal method established involved a double round of infection by centrifugation with a resting period of 4h between rounds. This approach led to the transduction of 30-70% of FLS obtained from nine patients with rheumatoid arthritis. Consistent transduction efficiencies were achieved in repeat assays such that it could be inferred that the variations observed were attributable to the specific characteristics of each cell line. This simple protocol renders a consistent and reproducible efficiency of rheumatoid fibroblast transduction and makes stable gene targeting using non-replicating retrovirus derived vectors an affordable option for the treatment of rheumatoid arthritis.

publicación 41

Perucha E, Reyes E, Prieto A, Álvarez de Mon M, Rodríguez A, Zea A.

Chemokine receptor expression by peripheral blood B lymphocytes in patients with primary Sjogren's syndrome: comment on the article by Hansen et al. Arthritis Rheum. 2006 May;54(5):1707-8;

publicación 42

Rodríguez-Mahou M, López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S, Estecha A, García-Segovia A, Rodríguez-Molina JJ, Carreño L, Fernández-Cruz E.

Association of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-Sa/citrullinated vimentin autoantibodies in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006 Aug 15;55(4):657-61.

publicación 43

Rueda B, Reddy MV, González-Gay MA, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Petersson IF, Eimon A, Paira S, Scherbarth HR, Pons-Estel BA, González-Escribano MF, Alarcán-Riquelme ME, Martín J.

Analysis of IRF5 gene functional polymorphisms in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006 Dec;54(12):3815-9.

Objective: Recent findings suggest that interferon regulatory factor 5 (IRF-5) may play a crucial role in several cellular processes, including the transcription of genes for inflammatory cytokines. Two genetic variants of the IRF5 gene (rs2004640 in exon 1 and rs2280714 in the 3'-untranslated region) have been shown to exert functional modifications affecting IRF5 messenger RNA splicing and expression, and have been associated with genetic predisposition to systemic lupus erythematosus (SLE). The aim of this study was to analyze the possible contribution of the IRF5 gene to the predisposition to rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Three case-control cohorts from Spain (724 RA patients and 542 healthy controls), Sweden (281 RA patients 474 healthy controls), and Argentina (284 RA patients and 286 healthy controls) were independently analyzed. Genotyping for IRF5 rs2004640 and rs2280714 was performed using a TaqMan 5' allele-discrimination assay.

Results: In the 3 cohorts studied, no statistically significant differences in allele or genotype frequencies of the rs2004640 and rs2280714 IRF5 polymorphisms were observed between RA patients and controls. Accordingly, haplotype analysis revealed that none of the IRF5 haplotypes was associated with genetic predisposition to RA.

Conclusion: Our results suggest that the IRF5 functional polymorphisms analyzed do not seem to be implicated in genetic susceptibility to RA.

publicación 44

Sánchez-Pernaute O, Esparza-Gordillo J, Largo R, Calvo E, Álvarez-Soria MA, Marcos ME, Herrero-Beaumont G, de Córdoba SR.

Expression of the peptide C4b-binding protein beta in the arthritic joint. Ann Rheum Dis. 2006 Oct;65(10):1279-85.

Background: C4b-binding protein (C4BP) is a plasma oligomeric glycoprotein that participates in the regulation of complement and haemostasis. Complement-regulatory activity depends on the C4BPalpha-polypeptide, whereas the C4BPbeta-polypeptide inactivates protein S, interfering with the anti-coagulatory protein C-dependent pathway.

Objective: To investigate the expression of C4BPbeta in the rheumatoid joint. METHODS: Expression of C4BP was studied in synovial explants from patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and healthy controls, using immunohistochemistry and in situ hybridisation. C4BP isoforms and free C4BPbeta were studied in synovial effusions from patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and microcrystalline arthritis (MCA) by immunoblotting; total and free protein S levels were studied by enzyme immunoassay.

Results: C4BPbeta was overexpressed in the synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis, in close association with the severity of synovitis and the extension of interstitial fibrin deposits. As many as 85% fluids from patients with rheumatoid arthritis contained free C4BPbeta, whereas this unusual polypeptide was present in 50% fluids from patients with MCA and 40% fluids from patients with osteoarthritis. Free protein S at the effusions was pathologically reduced in patients with rheumatoid arthritis and MCA, and remained normal in patients with osteoarthritis.

Conclusion: C4BPbeta is expressed by the inflamed synovial tissue, where it can participate in processes of tissue remodelling associated with invasive growth.

publicación 45

Santiago B, Baleux F, Palao G, Gutiérrez-Canas I, Ramírez JC, Arenzana-Seisdedos F, Pablos JL.

CXCL12 is displayed by rheumatoid endothelial cells through its basic amino-terminal motif on heparan sulfate proteoglycans. Arthritis Res Ther. 2006;8(2):R43.

The chemokine CXCL12 (also known as stromal cell-derived factor, SDF-1) is constitutively expressed by stromal resident cells and is involved in the homeostatic and inflammatory traffic of leukocytes. Binding of CXCL12 to glycosaminoglycans on endothelial cells (ECs) is supposed to be relevant to the regulation of leukocyte diapedesis and neoangiogenesis during inflammatory responses. To improve our understanding of the relevance of this process to rheumatoid arthritis (RA), we have studied the mechanisms of presentation of exogenous CXCL12 by cultured RA ECs. RA synovial tissues had higher levels of CXCL12 on the endothelium than osteoarthritis (OA) tissues; in both, CXCL12 colocalized to heparan sulfate proteoglycans (HSPGs) and high endothelial venules. In cultured RA ECs, exogenous CXCL12alpha was able to bind in a CXCR4-independent manner to surface HSPGs. Desulfation of RA EC HSPGs by pretreatment with sodium chlorate, or by replacing in a synthetic CXCL12alpha the residues Lys24 and Lys27 by Ser (CXCL12alpha-K2427S), decreased or abrogated the ability of the chemokine to bind to RA ECs. Ex vivo, synovial ECs from patients with either OA or RA displayed a higher CXCL12-binding capacity than human umbilical vein ECs (HUVECs), and in HUVECs the binding of CXCL12 was increased on exposure to tumor necrosis factor-alpha or lymphotoxin-alpha1beta2. Our findings indicate that CXCL12 binds to HSPGs on ECs of RA synovium. The phenomenon relates to the interaction of HSPGs with a CXCL12 domain with net positive surface charge located in the first beta strand, which encompasses a canonical BXBB HSPG-binding motif. Furthermore, we show that the attachment of CXCL12 to HSPGs is upregulated by inflammatory cytokines. Both the upregulation of a constitutive chemokine during chronic inflammation and the HSPG-dependent immobilization of CXCL12 in EC surfaces are potential sites for therapeutic intervention.

publicación 46

Silva L, Andreu JL, Muñoz P, Isasi C, López A.

Hypertrophic osteoarthropathy associated with gastrointestinal stromal tumour. Ann Rheum Dis. 2006 May;65(5):681-2.

publicación 47

Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, Cabello A, Carreira PE.

Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. Autoimmunity. 2006 May;39(3):205-15.

Objective: To investigate the causes of death, survival and clinical factors associated with mortality, in a group of Spanish patients with inflammatory myopathies (IM) followed in the same University Hospital during a 25 year period.

Methods: A cross sectional study was performed, including 107 patients diagnosed with IM according to the Bohan and Peter criteria. Demographical and clinical information were extracted from the charts. Bivariate odds ratio with 95% confidence interval (CI) was used to measure the strength of association between variables. Kaplan-Meyer analysis was used to estimate survival. Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to study clinical associations with mortality.

Results: Twenty-eight patients (26%) died. Deaths were considered to be disease related in 21 cases. Main causes of death were cancer extension, cardiac involvement and lung involvement. Survival for the whole group was 92, 80 and 71% after 1, 5 and 10 years, respectively. By the log rank test, survival was lower for patients with cancer ($p = 0.0001$) as well as in those with cardiac involvement ($p < 0.00001$), compared to patients without these conditions. Cox univariate analysis showed that mortality was associated with higher age at IM onset, left ventricular dysfunction, the presence of cancer and the smoking habit. In Cox multivariate analysis, only left ventricular dysfunction (HR = 4.6; 95%CI 2.0-10.3; $p > 0.0001$) and the presence of cancer (HR = 3.3; 95%CI 1.4-7.4; $p = 0.005$) remained associated with mortality.

Conclusions: Although a great improvement has been achieved in the last decades in controlling IM, our study indicates that the mortality rate in this group of patients remains high. Cancer and cardiac involvement are important causes of death, and also prognostic factors for mortality in our group of patients. A careful search for cardiac involvement should be done in every patient with IM.

Selección Publicaciones

Mesa de Investigación básica

Miranda-Carus ME, Benito-Miguel M, Balsa A, Cobo-Ibáñez T, Pérez de Ayala C, Pascual-Salcedo D, Martín-Mola E.

Peripheral blood T lymphocytes from patients with early rheumatoid arthritis express RANKL and interleukin-15 on the cell surface and promote osteoclastogenesis in autologous monocytes. Arthritis Rheum. 2006 Apr;54(4):1151-64. Premio Armando Laffón a la publicación de mayor impacto.

Palao G, Santiago B, Galindo MA, Rullas JN, Alcami J, Ramírez JC, Pablos JL.

Fas activation of a proinflammatory program in rheumatoid synoviocytes and its regulation by FLIP and caspase 8 signaling. Arthritis Rheum. 2006 May;54(5):1473-81 Premio en Investigación Básica

Santiago B, Baleux F, Palao G, Gutiérrez-Canas I, Ramírez JC, Arenzana-Seisdedos F, Pablos JL.

CXCL12 is displayed by rheumatoid endothelial cells through its basic amino-terminal motif on heparan sulfate proteoglycans. Arthritis Res Ther. 2006;8(2):R43.

González-Alvaro I, Domínguez-Jiménez C, Ortiz AM, Núñez-González V, Roda-Navarro P, Fernández-Ruiz E, Sancho D, Sánchez-Madrid F.

Interleukin-15 and interferon-gamma participate in the cross-talk between natural killer and monocytic cells required for tumour necrosis factor production. Arthritis Res Ther. 2006;8(4):R88. Accésit en investigación básica

Gutiérrez-Canas I, Juarranz Y, Santiago B, Arranz A, Martínez C, Galindo M, Paya M, Gomáriz RP, Pablos JL.

VIP down-regulates TLR4 expression and TLR4-mediated chemokine production in human rheumatoid synovial fibroblasts. Rheumatology (Oxford). 2006 May;45(5):527-32.

Mesa de Investigación Clínica

García Aparicio AM, Muñoz Fernández S, González J, Arribas JR, Pena JM, Vázquez JJ, Martínez ME, Coya J, Martín Mola E.

Abnormalities in the bone mineral metabolism in HIV-infected patients. Clin Rheumatol. 2006 Jul;25(4):537-9. Premio Investigación Clínica.

De Miguel Mendieta E, Cobo Ibáñez T, Usón Jaeger J, Bonilla Hernán G, Martín Mola E.

Clinical and ultrasonographic findings related to knee pain in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2006 Jun;14(6):540-4 Accésit Investigación Clínica.

Acebes JC, Sánchez-Pernaute O, Díaz-Oca A, Herrero-Beaumont G.

Ultrasonographic assessment of Baker's cysts after intra-articular corticosteroid injection in knee osteoarthritis. J Clin Ultrasound. 2006 Mar-Apr;34(3):113-7.

Gómez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group.

Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Res Ther. 2006;8(1):R29.

Rodríguez-Mahou M, López-Longo FJ, Sánchez-Ramón S, Estecha A, García-Segovia A, Rodríguez-Molina JJ, Carreño L, Fernández-Cruz E.

Association of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-Sa/citrullinated vimentin autoantibodies in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006 Aug 15;55(4):657-61.

Mesa Investigación en Epidemiología y Metodología.

Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, Cabello A, Carreira PE.

Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. Autoimmunity. 2006 May;39(3):205-15. Premio Investigación Epidemiológica

Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group.

Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. Arthritis Res Ther. 2006;8(3):R72. Accésit Investigación Epidemiológica.

Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Carmona L, Dolores Ruiz-Montesinos M, Ballina J, Navarro-Sarabia F;

Costs and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis Study Group. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: a comparison between time trade-off and the EuroQol. Arthritis Rheum. 2006 Oct 15;55(5):751-6.

Naredo E, Moller I, Moragues C, de Agustín JJ, Scheel AK, Grassi W, de Miguel E, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, D'Agostino MA, Filippucci E, Iagnocco A, Kane D, Koski JM, Mayordomo L, Schmidt WA, Swen WA, Szkudlarek M, Terslev L, Torp-Pedersen S, Uson J, Wakefield RJ, Werner C; EULAR Working Group for Musculoskeletal Ultrasound.

Interobserver reliability in musculoskeletal ultrasonography: results from a "Teach the Teachers" rheumatologist course. Ann Rheum Dis. 2006 Jan;65(1):14-9.

Koski JM, Saarakkala S, Helle M, Hakulinen U, Heikkinen JO, Hermunen H, Balint P, Bruyn GA, Filippucci E, Grassi W, Iagnocco A, Luosujarvi R, Manger B, De Miguel E, Naredo E, Scheel AK, Schmidt WA, Soini I, Szkudlarek M, Terslev L, Uson J, Vuoristo S, Ziswiler HR.

Assessing the intra- and inter-reader reliability of dynamic ultrasound images in power Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis. 2006 Dec;65(12):1658-60.

Índice de Autores

Abramson S 2
Abad C 7
Acebes JC 2
Adami S 7
Aguaron A 9
Alarcón-Riquelme M 10, 11
Alcami J 11
Almodóvar R 7
Altman RD 2
Álvarez de Mon M 11
Álvarez-Soria MA 2, 12
Andreu JL 2, 9, 12
Arenzana-Seisdedos F 12
Ariza-Ariza R 3
Arranz A 7
Arribas J 5
Backhaus M 10
Balada E 3
Baleux F 12
Balint P 8, 10
Ballina J 3
Balsa A 8, 9, 10, 11
Balsera M 8
Belmonte R 13
Benito-Miguel M 9
Bettencourt BF 3
Bodano A 3
Bonilla Hernan G 5
Brown MA 3
Bruges-Armas J 3, 4
Bruyere O 2
Bruyn GA 8, 10
Cabello A 13
Calvo E 2, 4, 12
Carbone J 9
Carmona L 3, 4, 6, 13
Carneiro V 3
Carracedo A 5
Carreira P 3
Carreira PE 4, 13
Carreño L 9, 11
Castañeda S 4
Castañeda Sanz S 4
Castejón R 9
Catalina Rodríguez MV 9
Ceponis A 6
Chinn C 7
Citores MJ 9
Clegg D 2
Cobo Ibáñez T 5, 9
Colquhoun K 3
Conde C 3
Cooper C 7
Costas J 5
Couto AR 3
Coya J 5
D'Agostino MA 10
de Agustín JJ 10
de Cordoba SR 12
de la Concha E 9
de la Concha EG 8
de Miguel E 8, 10
de Miguel Mendieta E 5
del Rio P 11
Díaz-Curiel M 4
Diaz-Oca A 2
Dolores Ruiz-Montesinos M 3
Domínguez-Jiménez C 6
Egido J 2
Eimon A 10, 11
Esparza-Gordillo J 12
Estecha A 8, 11
Fardellone P 7
Fernández-Cruz E 8, 9, 11
Fernández-Gutiérrez B 8, 9
Fernández-Nebro A 5
Fernández-Ruiz E 6
Ferreiros-Vidal I 3, 5
Filippucci E 8, 10
Galindo M 7, 11, 13
Galindo MA 11
García A 10
García Vicuña R 5
García-Aparicio AM 5
García-Sánchez A 8
García-Segovia A 11
Gomariz RP 7
Gómez-Barrena E 6
Gómez-Reino JJ 3, 4, 5, 6
Gómez-Reino FJ 13
González A 3, 5
González J 5
González-Alvaro I 6
González-Escribano MF 10, 11
González-Gay MA 10, 11
Grassi W 8, 10
Gutiérrez-Canas I 7, 12
Hakulinen U 8
Heikkinen JO 8
Helle M 8
Hermunen H 8
Hernández M 2
Hernández-Cruz B 3
Herrero-Beaumont G 2, 3, 4, 6, 12
Hidalgo-Barrero V 5
Iagnocco A 8, 10
Irigoyen MV 5
Isasi C 12
Jakob F 7
Joven BE 7

Juarranz Y 7
Junco E 9
Kane D 10
Koeleman BP 8
Konttinen Y 6
Koski JM 8, 10
Largo R 2, 4, 12
Leceta J 7
Lindroos L 6
Linga Reddy MV 10
López A 12
López-Franco M 6
López-Longo FJ 8, 9, 11
López-Nevot MA 8, 10
Luosujarvi R 8
Ly-Pen 2
Maheu E 2
Manger B 8
Marcos ME 4, 12
Marín F 7
Martín J 8, 10, 11
Martínez A 8, 9
Martínez C 7
Martínez ME 5
Martín-Mola E 5, 7, 9, 10
Mateo I 7
Matilla Pena A 9
Mayordomo L 10
McNally EG 3
Mellor-Pita S 9
Melo-Gomes J 7
Micheloud D 9
Miranda-Carus ME 9
Molina Infante J 9
Moller I 10
Monkkonen J 6
Moragues C 10
Moskowitz R 2
Muñoz García P 9
Muñoz Fernández S 5, 10
Muñoz P 12
Naredo E 8, 10
Navarro-Sarabia F 3
Nicholson T 7
Nuno L 9
Núñez-González V 6
Ordi J 3
Orozco G 8, 10
Ortega MC 9
Ortiz AM 6
Pablos JL 5, 7, 10, 11, 12
Paira S 10, 11
Palao G 11, 12
Pascual-Salcedo D 8, 9, 10, 11
Pavelka K 2
Paya M 7, 11
Peixoto MJ 3
Pena JM 5
Pérez de Ayala C 9
Pérez LC 8
Pérez-Pampin E 5
Perucha E 11
Petersson IF 10, 11
Phillips C 5
Plaza R 8
Pons-Estel BA 10, 11
Prieto A 11
Ramírez JC 11, 12
Ramos B 13
Reddy MV 11
Reginster JY 2
Reyes E 11
Robledo G 10
Roda-Navarro P 6
Rodríguez A 11
Rodríguez-Mahou M 8, 9, 11
Rodríguez-Molina JJ 11
Rodríguez-Salvanés F 4
Rueda B 11
Rullas JN 11
Saarakkala S 8
Salo J 6
Sánchez E 8, 10
Sánchez-Madrid F 6
Sánchez-Pernaute O 2, 6, 12
Sánchez-Ramón S 8, 9, 11
Sancho D 6
Santiago B 7, 11, 12
Santillana J 2
Santos MR 3
Sanz García C 9
Scheel AK 8, 10
Scherbarth HR 10, 11
Schmidt WA 8, 10
Segovia JC 11
Silva L 2, 12
Soini I 8
Swen WA 10
Sykes D 7
Szkudlarek M 8, 10
Terslev L 8, 10
Thalassinos NC 7
Timms A 3
Torgerson D 7
Torp-Pedersen S 10
Torres B 10
Torres C 13
Torres M 5
Tutor-Ureta P 9
Urcelay E 8, 9
Urena I 5
Usón J 8, 10
Usón Jaeger J 5
Valdivia A 8, 9
Vargas JA 9
Vázquez JJ 5
Vicario JL 5
Vuoristo S 8
Wakefield RJ 10
Werner C 10
Yebra-Bango M 9
Zea A 11
Ziswiler HR 8

1.DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Remicade 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada vial de Remicade contiene 100 mg de infliximab, un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico fabricado a partir de una línea celular recombinante cultivada por perfusión continua. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. **3.FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para concentrado para solución para perfusión.**4.DATOS CLÍNICOS: 4.1Indicaciones terapéuticas:** Artritis reumatoide: Remicade, en combinación con metotrexato, está indicado en: la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en: pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. pacientes con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAMES.En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1). Enfermedad de Crohn: Remicade está indicado en: el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).Colitis ulcerosa: Remicade está indicado en: El tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-MP o AZA, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. Espondilitis anquilosante: Remicade está indicado en: El tratamiento de la espondilitis anquilosante, en pacientes que presentan síntomas axiales graves, incremento en los marcadores serológicos de la actividad inflamatoria y que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.Artritis psoriásica: Remicade está indicado en:El tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no ha sido adecuada. Remicade deberá administrarse · en combinación con metotrexato · o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato. Psoriasis: Remicade está indicado en: El tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA (ver sección 5.1). **4.2 Posología y forma de administración:** Remicade está indicado para administración por vía intravenosa en adultos (18 años) en todas las indicaciones aprobadas. No se recomienda Remicade para su administración en niños 17 años, ya que no se ha establecido su eficacia en este grupo de edad (ver sección 4.8). El tratamiento con Remicade se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Las perfusiones de Remicade deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remicade se les deberá entregar el prospecto y la tarjeta de alerta especial. La duración recomendada de la perfusión en los pacientes para las distintas indicaciones se describe a continuación dentro de la indicación correspondiente. A todos los pacientes a los que se les administre Remicade se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). Durante el tratamiento con Remicade deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.Artritis reumatoide: Pacientes no tratados previamente con Remicade: 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.En pacientes con artritis reumatoide seleccionados cuidadosamente que han tolerado 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remicade, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis > 6mg/kg. Remicade debe administrarse concomitantemente con metotrexato.Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. Enfermedad de Crohn activa, severa: 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 2 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son: · Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la dosis inicial, seguidas de perfusiones cada 8 semanas o · Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver más abajo "Readministración" y sección 4.4). Enfermedad de Crohn activa, fistulizante: Una perfusión inicial de 5 mg/kg administrada durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales en perfusión de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de estas 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las estrategias para continuar el tratamiento son: - Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o · Readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y la sección 4.4). En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado. Colitis ulcerosa: 5 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que, , la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo. Espondilitis anquilosante: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Artritis psoriásica: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. Psoriasis: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide: Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Remicade se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de toma del medicamento menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8: hipersensibilidad tardía). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de fármaco de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. Readministración en colitis ulcerosa: La seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas, no se ha establecido. Readministración en espondilitis anquilosante: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas. Readministración en artritis psoriásica: La seguridad y eficacia de la readministración que no sea cada 8 semanas no se ha establecido.Readministración en psoriasis: La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver sección 5.1).Para instrucciones de preparación y administración ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones:** Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8). No se debe administrar Remicade a pacientes con una historia de hipersensibilidad a infliximab (ver sección 4.8), a otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad: Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen, shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.8: "Reacciones adversas"). Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con Remicade tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Remicade (ver sección 4.8: "Inmunogenicidad"). En ensayos clínicos, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de toma del medicamento. Debe advertirse a los pacientes que busquen consejo médico inmediato si experimentan cualquier evento adverso tardío (ver sección 4.8: "Hipersensibilidad tardía"). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. Infecciones: Antes, durante y tras el tratamiento con Remicade, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se le debe administrar tratamiento posterior con Remicade.Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Remicade en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales demuestran que TNFα es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNFα puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace fatal. Se han comunicado casos de tuberculosis activa incluyendo casos de tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar en pacientes tratados con Remicade. Las infecciones oportunistas comunicadas en pacientes en tratamiento con Remicade han incluido, aunque no se limitan a neumocistosis, histoplasmosis, infección por citomegalovirus, infecciones micobacterianas atípicas, listeriosis y aspergilosis. Antes de iniciar el tratamiento con Remicade, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Remicade (ver sección 4.3). Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar Remicade, de acuerdo con las recomendaciones locales. En estos casos, se deberá considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo de la terapia con Remicade. Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remicade. Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Remicade hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3). La reactivación de la hepatitis B se produjo en pacientes que recibieron Remicade y que son portadores crónicos de este virus (esto es, antígeno de superficie positivo). Se deberá evaluar y controlar adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes del inicio y durante el tratamiento con Remicade. Acontecimientos hepatobiliares: Durante la experiencia post-comercialización de Remicade, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT 5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Remicade, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración. Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra: Se observaron infecciones graves en estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueante del TNFα, etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros agentes bloqueantes del TNFα. Por tanto, no se recomienda la combinación de Remicade y anakinra. Vacunaciones: No hay datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos. Procesos autoinmunes: La deficiencia relativa de TNFα que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoide después del tratamiento con Remicade y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Remicade (ver sección 4.8: "Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos frente ADN bicatenario (dsDNA)"). Trastornos neurológicos: Infliximab y otros agentes que inhiben el TNFα han sido asociados en raros casos con neuritis óptica, crisis convulsiva y nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes, incluida la esclerosis múltiple. En pacientes con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con Remicade antes del inicio de la terapia con Remicade. Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: En los ensayos clínicos controlados de los agentes bloqueantes del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un agente bloqueante del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de Remicade en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con Remicade fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de Remicade en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se comunicaron más neoplasias en los pacientes tratados con Remicade en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante.Con los conocimientos actuales, no puede ser excluído un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Se han notificado en la fase poscomercialización casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn tratados con Remicade. Este tipo de linfoma de células T hepatoesplénico, aunque raro, tiene un curso muy agresivo de la enfermedad y habitualmente tiene un desenlace fatal. Todos los casos de linfoma de células T hepatoesplénico con Remicade han ocurrido en pacientes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remicade no puede excluirse (ver secciones 4.2 y 4.8). Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver sección 4.8). Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con Remicade, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción de la terapia.Insuficiencia cardíaca: Remicade deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remicade en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8). Pediatría: No se recomienda Remicade para su administración en niños ≤ 17 años ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (para artritis reumatoide juvenil ver sección 4.8). Otros: No se ha estudiado el tratamiento con Remicade en niños de 0-17 años con artritis reumatoide o con la enfermedad de Crohn. Hasta que los datos sobre seguridad y eficacia en niños estén disponibles, se debe evitar dicho tratamiento. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes ancianos. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal (ver sección 5.2). Los datos preclínicos son insuficientes para extraer conclusiones sobre los efectos de infliximab sobre la fertilidad y la función reproductora general (ver sección 5.3). La experiencia sobre la seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con Remicade es limitada. Si se planea un procedimiento quirúrgico se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remicade deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas. La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con Remicade en pacientes que se han sometido a una artroplastia es limitada. La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que infliximab no empeora o provoca estenosis. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de Remicade y anakinra (ver sección 4.4). Se desconocen las posibles interacciones entre infliximab y otros principios activos.**4.6 Embarazo y lactancia:** Embarazo: Informes post-comercialización de aproximadamente 300 embarazos expuestos a infliximab, no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNFα, la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNFα del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3). La experiencia clínica disponible es muy limitada para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Mujeres en edad fértil: Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remicade. Lactancia: Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con Remicade. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** En estudios clínicos con infliximab, las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) se observaron en aproximadamente el 60 % de los pacientes tratados con infliximab y en el 40 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 están basadas en los resultados de los ensayos clínicos. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (> 1/10.000, < 1/1.000). Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron las RAMs comunicadas con mayor frecuencia.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (disnea, urticaria y cefalea) fueron la causa más frecuente de interrupción del tratamiento. Reacciones relacionadas con la perfusión: En los estudios clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 a 2 horas después de la perfusión. En los estudios clínicos, aproximadamente el 20 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron un efecto relacionado con la perfusión. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones a la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida , se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes. En la experiencia poscomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de Remicade. Hipersensibilidad tardía: En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de toma de medicamento menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de toma del medicamento de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de toma de medicamento. En un ensayo de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %. Inmunogenicidad: Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En estudios clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). De los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, aproximadamente el 6-13 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia (ver sección 4.4: "Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad"). En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab. Infecciones: En pacientes tratados con Remicade se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace fatal. Las infecciones oportunistas comunicadas en pacientes en tratamiento con Remicade han incluido, aunque no se limitan a neumocistosis, histoplasmosis, infección por citomegalovirus, infecciones micobacterianas atípicas, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4). En estudios clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo. En ensayos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4). En las notificaciones espontáneas de poscomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias fatales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces fatal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En estudios clínicos con infliximab en los que se trataron 5.706 pacientes, con 4.990 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 24 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 892 pacientes año. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma. Desde agosto de 1998 hasta agosto de 2005, se han notificado 1909 casos de sospecha de neoplasias durante la experiencia postcomercialización, ensayos clínicos y registros de pacientes (321 en pacientes con enfermedad de Crohn, 1.302 en pacientes con artritis reumatoide y 286 en pacientes con otras indicaciones o indicaciones desconocidas). Entre ellos, hubo 347 casos de linfomas. Durante este periodo, la exposición estimada es de 1.909.941 pacientes año desde la primera exposición (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo – "Neoplasias"). En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes con REMICADE a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7% [95% IC 2,65% - 10,6%]). Se comunicó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3% [95% IC 0,03% - 7,0%]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello. Se han notificado seis casos de un tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes de Estados Unidos, con enfermedad de Crohn tratados con Remicade (ver sección 4.4). Se estima que aproximadamente 270.000 pacientes con enfermedad de Crohn han sido expuestos a infliximab, de los cuales en Estados Unidos aproximadamente 10.000 pacientes con enfermedad de Crohn eran menores de 18 años de edad. Insuficiencia cardíaca: En un estudio en fase II enfocado a evaluar Remicade en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con Remicade una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este estudio 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35 %) fueron tratados con 3 perfusiones de Remicade 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con Remicade (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes que toman Remicade ha habido notificaciones poscomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones poscomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años de edad. Acontecimientos hepatobiliares: En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían Remicade, sin progresión a daño hepático severo. Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron Remicade que en controles, tanto cuando se administró Remicade en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con Remicade, como modificando las medicaciones concomitantes. Se observaron elevaciones de ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad en el 1 % de los pacientes que recibieron Remicade. Se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad en todas las indicaciones aprobadas, a las siguientes frecuencias (placebo/infliximab): artritis reumatoide 3,2%/3,9%; enfermedad de Crohn 3,5%/5,1%; espondilitis anquilosante 0,0%/5,9%; artritis psoriásica 0,0%/6,8%; psoriasis 0,0%/10,4%. Durante la vigilancia post-comercialización, se han comunicado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron Remicade (ver sección 4.4). Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA): En estudios clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes.Pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil: se estudió Remicade en un ensayo con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 ó 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato. *Reacciones a la perfusión:* Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de Remicade, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes comunicaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica. *Inmunogenicidad:* Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg. *Infecciones:* Se produjeron infecciones en el 68 % (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65 % (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47 % (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas. **4.9 Sobredosis:** Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. Se carece de experiencia clínica de sobredosis. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Remicade se presenta como polvo liofilizado en viales de vidrio (Tipo 1) para un solo uso con tapones de goma y cierres de aluminio protegidos por cápsulas de plástico. Remicade está disponible en envases con 1, 2 ó 3 viales. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **6.6 Instrucciones de uso y manipulación:** 1. Calcular la dosis y el número de viales de Remicade necesarios. Cada vial de Remicade contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Remicade necesaria. 2. En condiciones asépticas, reconstituir cada vial de Remicade con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar el tapón expulsor del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. No utilizar el vial si no hay vacío en su interior. Remover con suavidad la solución mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución sea de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. 3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Remicade hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Remicade reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Remicade al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente. 4. Administrar la solución para perfusión intravenosa durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado para la indicación específica. Usar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remicade se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2ºC y 8ºC. No conservar las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa para su reutilización. 5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Remicade con otros agentes. No perfundir Remicade concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa. 6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. 7. Desechar las porciones no utilizadas de la solución. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Centocor B.V. Einsteinweg 101. 2333 CB Leiden.Países Bajos. **8.NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/99/116/001. **9.FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 13 de Agosto de 1999. Fecha de la última renovación: 13 de Agosto de 2004. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 4 de enero de 2007. **PRECIOS AUTORIZADOS DESDE FEBRERO 2006:** Remicade 100 mg polvo – vial 20 ml, P.V.L.: 536,28 € **USO HOSPITALARIO.** Remicade/FT/Enero/07/24.

Tabla 1. Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones	Infección viral (por ejemplo influenza, infecciones por herpes)	Abscesos, celulitis, moniliasis, sepsis, infección bacteriana, tuberculosis, infección fúngica, orzuelo	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, leucopenia, linfadenopatia, linfocitosis,linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones similares a la enfermedad del suero	Síndrome lupoide, reacciones alérgicas del tracto respiratorio, reacciones anafilácticas	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, confusión, agitación, amnesia, apatía, nerviosismo, somnolencia, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, vértigo/mareo	Exacerbación de enfermedad desmielinizante que podría indicar esclerosis múltiple	Meningitis
Trastornos oculares		Conjuntivitis, endoftalmitis, queratoconjuntivitis, edema periorbitario	
Trastornos cardíacos		Síncope, bradicardia, palpitaciones, cianosis, arritmia, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	Taquicardia
Trastornos vasculares	Enrojecimiento facial	Equimosis/hematoma, sofocos, hipertensión, hipotensión, petequias, tromboflebitis, vasoespasmo, isquemia periférica	Insuficiencia circulatoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior, (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, sinusitis	Epistaxis, broncoespasmo, pleuresía, edema pulmonar	Derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	Náusea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Estreñimiento, reflujo gastroesofágico, quelitis, diverticulitis	Perforación intestinal, estenosis intestinal, hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal, colecistitis	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, urticaria, aumento de la sudoración, sequedad cutánea	Dermatitis fúngica/onicomicosis, eczema/seborrea, erupción bullosa, furunculosis, hiperqueratosis, rosácea, verruga, pigmentación/ coloración anormal de la piel, alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, artralgias, dolor de espalda	
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario, pielonefritis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Vaginitis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, dolor torácico, reacciones relacionadas con la perfusión, fiebre	Reacciones en el punto de inyección, edema, dolor, escalofríos, alteraciones en la cicatrización	Lesión granulomatosa
Exploraciones complementarias	Elevación de transaminasas hepáticas	Autoanticuerpos, alteraciones del complemento	

Tabla 2. Reacciones adversas en notificaciones de poscomercialización. (frecuentes >1/100, <1/10; poco frecuentes >1/1.000, <1/100; raras >1/10.000, <1/1.000; muy raras <1/10.000, incluidos casos aislados).

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Infecciones e infestaciones			Infecciones oportunistas (tales como tuberculosis, micobacteriosis atípicas, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, listeriosis y candidiasis	Salmonelosis, reactivación de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Linfoma de células T hepatoesplénico (pacientes adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn) linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Pancitopenia	Anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Shock anafiláctico, enfermedad del suero, vasculitis	
Trastornos del sistema nervioso			Enfermedades desmielinizantes (tales como esclerosis múltiple y neuritis óptica); síndrome de Guillain-Barré, neuropatías, insensibilidad, hormigueo, crisis convulsivas	Mielitis transversa
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca de nueva aparición	Derrame pericárdico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Neumonitis intersticial/fibrosis	
Trastornos gastrointestinales			Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis	Daño hepatocelular, ictericia, fallo hepático, hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Vasculitis (principalmente cutánea)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la perfusión			

Cambio de vida

DIVERSAS ENFERMEDADES,
MUCHOS PACIENTES,
UN TRATAMIENTO...

Remicade®
INFLIXIMAB

CONSTRUYENDO EL FUTURO

Schering-Plough

SORCOM

Impreso por cortesía de:

Schering-Plough