

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 33 • Volumen 33 • Nº 1 • Enero-marzo de 2022

ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina  
de Reumatología

## • EDITORIALES

### • ARTÍCULOS ORIGINALES

Demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido en pacientes con artritis reumatoidea y factores asociados a la misma

Lupus en Argentina. Pacientes no respondedores al tratamiento estándar y belimumab como posible opción. Datos del registro RELESSAR

Disfunción sexual en mujeres con esclerosis sistémica

### • CASO CLÍNICO

Síndrome antisintetasa: reporte de un caso

### • REVISIÓN

Reticulohistiocitosis multicéntrica: una gran simuladora dentro de la reumatología

### • RESÚMENES

Estudios científicos premiados en el Congreso Argentino de Reumatología 2021

# SAR 2022

55° CONGRESO ARGENTINO DE

# REUMATOLOGIA

12 al 15 de Octubre de 2022

Centro de Convenciones - Córdoba



**SAR**

Sociedad Argentina de **Reumatología**

## Comité Editorial

### Equipo editorial SAR

*Editor jefe*

Dr. Darío Scublinsky

*Editores de sección*

Dra. Marina García Carrasco

Dr. Ignacio Gandino

*Asistente de edición e indexación*

Bibl. Gabriela Tielas

### Editores anteriores

Dr. Enrique Soriano

Dr. Julio Hofman

Dr. José Maldonado Cocco

### Revisores de los últimos cuatro números (orden alfabético):

Leila Abbas

Cecilia Asnal

Ana María Beron

Tomás Cazenave

Javier Cavallasca

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Maximiliano Fenucci

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Karin Kirmayr

María José López Meiller

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Fabiana Montoya

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Cecilia Pisoni

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Ramiro Puerta Franchi

Marcos Rosemfett

Diego Rosso

Valeria Scaglioni

Marina Scolnik

María Marta Zalazar

### Comité Editorial

Alarcón Graciela (Perú, EE.UU.)

Alba Paula (Argentina)

Aletaha Daniel (Alemania)

Amigo Mary Carmen (México)

Arana Roberto (Argentina)

Arturi Alfredo (Argentina)

Babini Alejandra (Argentina)

Balsa Criado Alejandro (España)

Baraliakos Xenofon (Alemania)

Canoso Juan (México)

Casado Gustavo (Argentina)

Catoggio Luis J. (Argentina)

Cervera Ricardo (España)

Citera Gustavo (Argentina)

De la Vega María Celina  
(Argentina)

Espada Graciela (Argentina)

García Mercedes (Argentina)

Hofman Julio (Argentina)

Martín Mola Emilio (España)

Mysler Eduardo (Argentina)

Paira Sergio (Argentina)

Perandones Carlos (Argentina)

Pons-Estel Bernardo (Argentina)

Rosa Javier (Argentina)

Rosemfett Marcos (Argentina)

Rillo Oscar (Argentina)

Rivero Mariano (Argentina)

Schneeberger Emilce (Argentina)

Secco Anastasia (Argentina)

Shoenfeld Yehuda (Israel)

Soriano Guppy Enrique (Argentina)

Suárez Almazor María E. (EE.UU.)

Unizony Sebastián (EE.UU.)

Venarotti Horacio (Argentina)

## Registros Legales e Indexación

### Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

### Domicilio legal de la Revista:

Av. Callao 384, piso 2, depto. 6, (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos

de la República Argentina: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°:

EX-2021-78265964-APN-DNDA#MJ.

La Revista Argentina de Reumatología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina

de Reumatología, que se edita ininterrumpidamente desde 1989. Se encuentra indizada

en el Núcleo Básico de Revistas Científicas (NBR); en el Scientific Electronic Library

Online (SciELO); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe

en Ciencias de la Salud); en el Catálogo de Latindex, Sistema Regional de Información

en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.

### Periodicidad:

Se editan cuatro números al año, más una publicación especial dedicada al Congreso anual de la Sociedad Argentina de Reumatología y suplementos adicionales.

Periodicidad: trimestral. ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea).



Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0) Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

### Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curapaligüe 202, 9º piso, ofic. B (1406), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481. E-mail: [administracion@lugones.com.ar](mailto:administracion@lugones.com.ar)

[www.lugoneseditorial.com.ar](http://www.lugoneseditorial.com.ar)



## Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

### Presidente:

Dra. María Celina de la Vega

### Vicepresidente:

Dr. Guillermo Berbotto

### Secretario:

Dr. Gustavo Casado

### Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

### Tesorero:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

### Protesorero:

Dr. Javier Rosa

### Vocales:

Dra. Cecilia Asnal

Dr. Maximiliano  
Machado Escobar

Dra. Vanesa Cosentino

Dr. Javier Farfán

### Vocales suplentes:

Dr. David Navarta

Dra. María J. Haye Salinas

### Comisión Revisora de Cuentas

#### Titulares:

Dra. Anastasia Secco

Dra. Silvia Papisidero

#### Suplentes:

Dr. Fernando Eraña

#### Representantes de Filiales:

*Asociación de Reumatología  
de la Ciudad de Buenos Aires:*

Dra. Silvia Papisidero

*Sociedad de Reumatología de  
Catamarca, Santiago del Estero  
y La Rioja:*

Dra. María J. Haye Salinas  
*Sociedad de Reumatología  
de Cuyo:*

Dr. David Navarta

*Sociedad de Reumatología  
de Tucumán:*

Dr. Maximiliano  
Machado Escobar

*Sociedad de Reumatología  
del Sur:*

Dr. Fernando Eraña

*Asociación de Reumatología  
de Santa Fe:*

Dr. Juan Soldano

*Asociación de Reumatología  
de Córdoba:*

Dra. Ana Bértoli

*ARNEA:*

Dr. Edson Veloso

*Sociedad Salto Jujeña  
de Reumatología:*

Dra. María Elena Crespo

*ARPBA:*

Dra. Adriana Testi

#### Direcciones de Unidades SAR:

*Director de Unidad  
de Investigación:*

Dr. Guillermo Pons-Estel

*Directora de Unidad  
de Educación:*

Dra. Carla Gobbi

*Director de Unidad Editorial:*

Dr. Darío Scublinsky

*Director de Unidad de Gestión:*

Lic. Leandro Cino

## Sociedad Argentina de Reumatología

Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6, (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 4371-1759/1643; e-mail: [sociedad@reumatologia.org.ar](mailto:sociedad@reumatologia.org.ar); sitio web: [www.reumatologia.org.ar](http://www.reumatologia.org.ar)

## Sumario

### EDITORIALES

- **Acceso al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad biológicas o sintéticas dirigidas en pacientes con artritis reumatoidea**

*Gustavo Citera* ..... 1

- **Los cinco mejores trabajos del Congreso Argentino de Reumatología**

*Verónica Bellomio, Javier Rosa* ..... 4

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- **Demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido en pacientes con artritis reumatoidea y factores asociados a la misma**

*Silvia Beatriz Papasidero, María Alejandra Medina, Juan Manuel Bande, José Ángel Caracciolo, Diana Silvia Klajn* ..... 5

- **Lupus en Argentina. Pacientes no respondedores al tratamiento estándar y belimumab como posible opción. Datos del registro RELESSAR**

*Rosana Quintana, Lucila García, Carla Gobbi, Paula Alba, Susana Roverano, Analia Patricia Álvarez, César Enrique Graf, Cecilia Pisoni, Alberto Spindler, Catalina Gómez, Heber Matías Figueredo, Silvia Papasidero, Raúl Paniago, María Celina de la Vega, Emma Civit, Luciana González Lucero, María Victoria Martire, Rodrigo Aguila Maldonado, Sergio Gordon, Marina Micelli, Romina Nieto, Gretel Rausch, Vanina Gongora, Agustina Damico, Gustavo Rodríguez Gil, Diana Dubinsky, Alberto Orden, Johana Zacariáz, Julia Romero, Mariana Pera, Mario Goñi, Oscar Rillo, Roberto Báez, Valeria Arturi, Andrea González, Florencia Vivero, María Eugenia Bedoya, María Marcela Schmid, Víctor Caputo, María Silvia Larroude, Nadia Domínguez, Graciela Noemí Gómez, Graciela Nora Rodríguez, Josefina Marín, Victoria Collado, Marisa Jorfen, Zaida Bedran, Ana Curti, María Victoria Gazzoni, Judith Sarano, Marcos Zelaya, Mónica Sacnun, Pablo Finucci Curi, Romina Rojas Tessel, Maira Arias Saavedra, María Emilia Sattler, Maximiliano Augusto Machado Escobar, Pablo Astesana, Úrsula Paris, Belén María Virasoro, María Julia Santa Cruz, Alberto Allievi, Juan Manuel Vandale, Noelia Giselle Hojberg,*

## Summary

### EDITORIALS

- **Access to treatment with biologic or synthetic targeted disease-modifying drugs in patients with rheumatoid arthritis**

*Gustavo Citera* ..... 1

- **The five best works of the Argentine Congress of Rheumatology**

*Verónica Bellomio, Javier Rosa* ..... 4

### ORIGINAL ARTICLES

- **Delayed onset of biologic or targeted synthetic dmards in rheumatoid arthritis patients and associated factors**

*Silvia Beatriz Papasidero, María Alejandra Medina, Juan Manuel Bande, José Ángel Caracciolo, Diana Silvia Klajn* ..... 5

- **Lupus in Argentina. Non-responders to standard treatment and belimumab as a possible option. RELESSAR record data**

*Rosana Quintana, Lucila García, Carla Gobbi, Paula Alba, Susana Roverano, Analia Patricia Álvarez, César Enrique Graf, Cecilia Pisoni, Alberto Spindler, Catalina Gómez, Heber Matías Figueredo, Silvia Papasidero, Raúl Paniago, María Celina de la Vega, Emma Civit, Luciana González Lucero, María Victoria Martire, Rodrigo Aguila Maldonado, Sergio Gordon, Marina Micelli, Romina Nieto, Gretel Rausch, Vanina Gongora, Agustina Damico, Gustavo Rodríguez Gil, Diana Dubinsky, Alberto Orden, Johana Zacariáz, Julia Romero, Mariana Pera, Mario Goñi, Oscar Rillo, Roberto Báez, Valeria Arturi, Andrea González, Florencia Vivero, María Eugenia Bedoya, María Marcela Schmid, Víctor Caputo, María Silvia Larroude, Nadia Domínguez, Graciela Noemí Gómez, Graciela Nora Rodríguez, Josefina Marín, Victoria Collado, Marisa Jorfen, Zaida Bedran, Ana Curti, María Victoria Gazzoni, Judith Sarano, Marcos Zelaya, Mónica Sacnun, Pablo Finucci Curi, Romina Rojas Tessel, Maira Arias Saavedra, María Emilia Sattler, Maximiliano Augusto Machado Escobar, Pablo Astesana, Úrsula Paris, Belén María Virasoro, María Julia Santa Cruz, Alberto Allievi, Juan Manuel Vandale, Noelia Giselle Hojberg,*

Bernardo Pons-Estel, Guillermo Pons-Estel,  
Mercedes Argentina García. RELESSAR-GESAR..... 14

• **Disfunción sexual en mujeres con esclerosis sistémica**

Marina Soledad Dalpiaz, Juan Manuel Argüello,  
María Florencia Rodríguez, Marta Norma Mamani,  
Anastasia Secco, María Natalia Tamborenea,  
Eduardo Mario Kerzberg, Sandra Fabiana Montoya,  
Carolina Aimó, Fernando Manuel Villalobos,  
Eliana Rebeca Serrano, María Elena Crespo Espíndola,  
Ana Lía Gervilla Galán, Andrea Marisol Flores..... 26

**CASO CLÍNICO**

• **Síndrome antisintetasa: reporte de un caso**

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, María Fernanda Sola,  
Constanza Giardullo, Marina Martínez, Marcelo Caldas,  
Agustina Busso, Edwin Rodríguez, Mariana Dell Aquila,  
Rodrigo García, Pablo Díaz Aguiar ..... 35

**REVISIÓN**

• **Reticulohistiocitosis multicéntrica: una gran simuladora dentro de la Reumatología**

Oscar Andrés Caicedo, María Alejandra Medina,  
José ángel Caracciolo, Silvia Beatriz Papisidero ..... 39

**RESÚMENES**

• **Estudios científicos premiados en el Congreso Argentino de Reumatología 2021**

..... 43

Bernardo Pons-Estel, Guillermo Pons-Estel,  
Mercedes Argentina García. RELESSAR- GESAR..... 14

• **Sexual dysfunction in women with systemic sclerosis**

Marina Soledad Dalpiaz, Juan Manuel Argüello,  
María Florencia Rodríguez, Marta Norma Mamani,  
Anastasia Secco, María Natalia Tamborenea,  
Eduardo Mario Kerzberg, Sandra Fabiana Montoya,  
Carolina Aimó, Fernando Manuel Villalobos,  
Eliana Rebeca Serrano, María Elena Crespo Espíndola,  
Ana Lía Gervilla Galán, Andrea Marisol Flores..... 26

**CLINICAL CASE**

• **Antisynthetase syndrome: a case report**

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, María Fernanda Sola,  
Constanza Giardullo, Marina Martínez, Marcelo Caldas,  
Agustina Busso, Edwin Rodríguez, Mariana Dell Aquila,  
Rodrigo García, Pablo Díaz Aguiar ..... 35

**REVIEW**

• **Multicentric reticulohistiocytosis: a great pretender within Rheumatology**

Oscar Andrés Caicedo, María Alejandra Medina,  
José ángel Caracciolo, Silvia Beatriz Papisidero ..... 39

**ABSTRACTS**

• **Scientific studies awarded at the Argentine Congress of Rheumatology 2021**

..... 43



**PANLAR**

PAN AMERICAN LEAGUE  
OF ASSOCIATIONS FOR  
RHEUMATOLOGY

**Hyatt Regency Miami**

10 al 13 de agosto 2022

**PANLAR**  **2022**

**24**

CONGRESO PANAMERICANO DE REUMATOLOGÍA  
PAN-AMERICAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY  
CONGRESSO PANAMERICANO DE REUMATOLOGIA

[WWW.CONGRESO-PANLAR.COM](http://WWW.CONGRESO-PANLAR.COM)



ELIMINA EL DOLOR

**Naprox**<sup>®</sup>  
Naproxeno



 Seguridad cardiovascular<sup>1</sup>

 Potencia antiinflamatoria

 Mayor duración de acción

✓ MÁS EFICAZ QUE OTROS AINEs PARA DISMINUIR LA INTENSIDAD DEL DOLOR<sup>2</sup>



1. Am J Cardiovasc Drugs (2017) 17:97-107. BMJ 2018;362:k3426 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k3426>. 2. Weisman SM, Brunton S. Efficacy and safety of naproxen for acute pain. J Fam Pract 69(7 Suppl):S33-S38, 2020.

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



## Editoriales

### Acceso al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad biológicas o sintéticas dirigidas en pacientes con artritis reumatoidea

#### *Access to treatment with biologic or synthetic targeted disease-modifying drugs in patients with rheumatoid arthritis*

Gustavo Citera

En los últimos años el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) ha mejorado sustancialmente, no solo por la aparición de nuevas medicaciones, sino también por la implementación de la estrategia de tratamiento hacia el blanco o *treat to target* (T2T)<sup>1</sup>. El T2T tiene tres premisas importantes: un tratamiento temprano, un tratamiento intensivo y un tratamiento dirigido a un objetivo ideal que es la remisión de la enfermedad. Para el cumplimiento del T2T, el paciente con AR debe acceder rápidamente al médico reumatólogo. La *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) recomienda que el paciente con AR temprana sea referido y atendido por el reumatólogo dentro de las primeras 6 semanas del inicio de los síntomas<sup>1</sup>. La principal razón de esta premura radica en el inicio de un tratamiento específico con las denominadas drogas modificadoras de la enfermedad (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs), ya sea DMARDs sintéticas convencionales (DMARDsc) como el metotrexato, o bien el ajuste del tratamiento con DMARDs biológicas (b) o sintéticas dirigidas (sd).

En 2001, Lard et al.<sup>2</sup> demostraron, en su cohorte de AR temprana de Holanda, que aquellos pacientes que iniciaban el tratamiento temprano (tiempo mediano luego del inicio de los síntomas de 15 días), tenían significativamente menor progresión del daño radiográfico a tra-

vés del tiempo comparados con quienes “para ellos” lo iniciaban tardíamente (tiempo mediano luego del inicio de los síntomas de 123 días). Surgió de esta manera el concepto de “ventana de oportunidad”, un período de tiempo en el cual tenemos la oportunidad de controlar la actividad de la AR para que no provoque un daño irreparable<sup>1</sup>. Este concepto aplica tanto al inicio del tratamiento con las primeras medicaciones, como para el ajuste del mismo en caso que no se logre el objetivo adecuado. Existe evidencia contundente que el control efectivo de la actividad de la enfermedad en forma rápida y temprana se asocia con mejor capacidad funcional, menor progresión del daño estructural, menor incidencia de cirugías ortopédicas, mejor calidad de vida y menor mortalidad.

En esta edición de nuestra prestigiosa Revista, Papasidero et al. presentan su experiencia en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), en relación con la demora en el acceso de sus pacientes con AR al tratamiento con DMARDb/DMARDsd. En su trabajo analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 102 pacientes con AR y observaron que la demora en recibir la primera dosis de estas medicaciones fue de 240 días, siendo el principal motivo de esa demora los trámites burocráticos para conseguirla. Este hallazgo de Papasidero et al. coincide con los datos de otros autores cita-

dos en el trabajo (Bartel et al.<sup>3</sup>, demora mediana de 39,5 días, Collado et al.<sup>4</sup>, demora mediana de 110 días). También concuerdan con los datos del estudio más grande y representativo realizado en nuestro país liderado por Dal Pra et al.<sup>5</sup>, que no fue citado en el presente artículo. Este estudio incluyó 313 pacientes (263 con AR y 50 con espondiloartritis, EsP) de nueve centros públicos y privados de todo el país, en el cual se detectó una demora mediana en el acceso a estas medicaciones de 88 días.

El estudio de Papasidero et al. y los demás citados demuestran un serio problema en nuestro país de los pacientes con AR y EsP para acceder a la medicación y así lograr un control adecuado de su enfermedad. Desgraciadamente esta historia no es nueva. En 2004, el grupo de estudio de AR de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) realizó un estudio multicéntrico nacional para conocer las características de los pacientes con esta enfermedad. En ese estudio observamos que la demora mediana en acceder al reumatólogo fue de 13 meses y el tiempo mediano para iniciar con una DMARD fue de 12 meses. En 2007, en un estudio en el Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP)<sup>6</sup>, evaluamos por primera vez en Argentina el acceso a DMARDb en 182 pacientes consecutivos con AR de la consulta ambulatoria. El 44% tenía indicación de DMARDb y solo el 11% lo recibía, por lo cual el 33% de los pacientes no accedía al tratamiento por diferentes razones, y fueron las principales causas, al igual que el estudio de Papasidero et al., las cuestiones de índole burocrática. Estos tiempos y el acceso mejoraron en parte con el desarrollo de las guías de práctica clínica y el desarrollo de clínicas de AR temprana, como se demostró en un estudio de Correa et al.<sup>7</sup> en 2012, pero aún estamos lejos de los tiempos óptimos para los pacientes con AR.

¿Qué factores se asocian a una mayor demora en el acceso al tratamiento indicado? Papasidero et al. analizaron los factores asociados a la demora en acceder al tratamiento con DMARDb/DMARDsd por medio de un análisis univariado. En el 47% de los casos la razón fue de “índole burocrática” (necesidad de actualizar datos en el resumen de historia clínica, completar formularios). Los pacientes con menor nivel educativo y aquellos que residían en CABA vs Provincia de Buenos Aires tuvieron significativamente mayor demora en el acceso. Llamativamente, los pacientes con

menor actividad de la enfermedad tuvieron mayor demora comparados con quienes tuvieron mayor actividad. Los autores adjudican esta diferencia a que los pacientes con mayor actividad de la enfermedad podrían presentar menor capacidad funcional lo que les dificultaría realizar los trámites de acceso. Sin embargo, no encontraron diferencia alguna en la capacidad funcional entre ambos grupos. Otra explicación posible sería que los pacientes con menor actividad presentaran menos interés en realizar sus trámites. Desafortunadamente, Papasidero et al. no realizaron un análisis multivariado de sus datos a fin de determinar si en aquellos pacientes con menor actividad de la enfermedad podían existir otras razones que justificaran la mayor demora como, por ejemplo, el nivel educativo, el lugar de residencia y el tipo de cobertura social.

En el estudio de Dal Pra et al.<sup>5</sup>, los principales factores asociados a una mayor demora en el acceso, por medio de análisis univariado y curvas de Kaplan Meier (con el fin de analizar de manera específica el tiempo al acceso), fueron: el menor nivel educativo, ser atendido en centros públicos vs privados, poseer certificado de discapacidad vs no tenerlo, recibir esteroides sistémicos o combinaciones de DMARDsc, y no contar con cobertura social vs tener obra social o prepaga. En el análisis multivariado, ajustando para varios factores, “no poseer cobertura social” fue la única variable que se asoció independientemente con la demora en el acceso, representando dos veces más riesgo. Tanto en el estudio de Papasidero et al. como en el de Dal Pra et al.<sup>5</sup>, poseer certificado de discapacidad no garantizó el mejor o el más rápido acceso al tratamiento. Esto demuestra la importancia de analizar adecuadamente las variables asociadas a la mayor demora en el acceso con el objetivo de tomar medidas que puedan revertir esta situación.

El estudio de Papasidero et al. tiene varias fortalezas. En primer lugar, la voluntad de los autores de realizar un trabajo de investigación para descubrir un importante factor asociado a la peor evolución de los pacientes con AR, como es el acceso a los tratamientos apropiados, a través del esfuerzo personal y sin financiamiento alguno, ya sea público o privado. También este estudio nos permite conocer en un solo centro público de CABA la realidad del médico reumatólogo al momento de intentar seguir la estrategia de T2T.

El estudio también tiene ciertas debilidades, algunas de ellas reconocidas por los autores en la discusión, como la naturaleza retrospectiva del mismo, la pérdida de información en las historias clínicas y la falta de consideración de algunos datos como la influencia de los programas de pacientes en el acceso al tratamiento. Según mi opinión, creo que un importante déficit de este estudio es no haber realizado un análisis estadístico más profundo, que incluyera un análisis multivariado de los datos a través de una regresión proporcional de Cox para conocer con exactitud los principales factores asociados a la demora en este hospital. De todas maneras, este aspecto puede mejorarse ya que los autores cuentan con los datos para realizar este análisis.

El estudio de Papisidero et al., al igual que los previamente mencionados, revelan uno de los aspectos negativos que enfrentamos los reumatólogos en nuestro país, principalmente quienes trabajamos en hospitales públicos, para que nuestros pacientes accedan en tiempo adecuado a los DMARDb/DMARDsd.

Lamentablemente no es el único, ya que hemos demostrado que además de la dificultad en el acceso inicial a la medicación, otro factor con el que nuestros pacientes y los médicos tratantes debemos lidiar es el acceso discontinuo a los tratamientos. La principal causa de suspensión del tratamiento en un estudio multicéntrico que incluyó 347 pacientes con AR de diferentes cen-

tros de Argentina<sup>8</sup> fue la falta de provisión de la medicación (33,5%) por parte del financiador. Esto mismo se observó también en pacientes con EsP.

Como mencioné al comienzo de este editorial, el T2T y las nuevas medicaciones mejoraron significativamente el tratamiento de los pacientes con AR. Sin embargo, si ellos no pueden o demoran en acceder a estos tratamientos, o bien si acceden de manera discontinua, no puede haber estrategia alguna que pueda mejorar su capacidad funcional y su calidad de vida.

Los DMARDb/DMARDsd son llamadas frecuentemente “medicaciones de alto costo”, ya que su “costo de bolsillo” es alto, no obstante, han demostrado su costo-utilidad en varios estudios realizados, principalmente en países desarrollados y en menor frecuencia en Latinoamérica.

En síntesis, el manejo adecuado en los pacientes con AR y el uso racional de este tipo de medicaciones involucra a diferentes actores: el reumatólogo tratante, el financiador y el productor de los tratamientos. Sería ideal la integración de todos ellos, ya sea por iniciativa propia o preferentemente por un Estado que regule esa interacción, para garantizar la provisión en tiempo y forma de estos medicamentos.

**Dr. Gustavo Citera**

*Jefe de la Sección Reumatología  
Instituto de Rehabilitación Psicosfísica*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Niemantsverdriet E, Dougados M, Combe B, van der Helm-van Mil A. Referring early arthritis patients within 6 weeks versus 12 weeks after symptom onset: an observational cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e332-8.
2. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst Bruisma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
3. Bartel G, Mayer M, Velez S, Daciuk N, Zazzeti F, Gómez A, et al. Acceso a biológicos en Artritis Reumatoidea ¿es posible el treat to target? Abstract. En: *Rev Arg Reumatol. Edición Especial Congreso. 49° Congreso Argentino de Reumatología; 2016 oct 19-22; Mendoza. p. 78.*
4. Collado MV, Giorgis P, Kirmayr KI, Lencina M, Ponce Delgado J, Rillo O, et al. Accesibilidad al tratamiento de los pacientes con artritis reumatoidea y su relación con factores sociales, culturales y económicos. Abstract. En: *Rev Arg Reumatol Suplemento Especial Congreso. 52° Congreso Argentino de Reumatología; 2019 oct 16-19; Salta. p. 56.*
5. Dal Pra F, Savy F, García MA, García Salinas R, Civit E, Abdala M, Ringer A, et al. Demora en el acceso al tratamiento dirigido en pacientes con artritis inflamatoria. *Rev Argent Reum* 2021;32(4 suppl):26-27.
6. Arturi P, D’Orazio A, Citera G, Maldonado Cocco JA. Indicación de terapia biológica en pacientes con enfermedades reumáticas de la consulta ambulatoria. *Rev Argent Reum* 2008;19(1):34-38.
7. Correa MA, Lencina V, Chaparro del Moral R, Marengo MF, Casellini C, Salcedo M. Impacto de las Guías de práctica clínica para el tratamiento de la artritis reumatoidea. *Rev Argent Reum* 2012;23(3):18-23
8. Rolon-Campusano R, Dal Pra F, Schneeberger EE, Coronel Ale AL, Cerda OL, Correa MA, et al. Patrones de tratamiento con agentes biológicos. Eficacia y sobrevida a largo plazo en pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Argent Reum* 2018;29(4) 14-19.

## Los cinco mejores trabajos del Congreso Argentino de Reumatología

### *The five best works of the Argentine Congress of Rheumatology*

Verónica Bellomio, Javier Rosa

---

Después de un año complejo, en diciembre de 2021, pudimos concretar un Congreso Argentino de Reumatología presencial. Siguiendo lo proyectado desde la gestión de la anterior Comisión Directiva, desde el Comité Científico nos propusimos reconocer y premiar a las mejores producciones científicas presentadas en el Congreso.

El proceso se inició con la evaluación de los resúmenes a cargo de un relevante Comité de Revisores que, a través de una grilla de evaluación prediseñada, estableció un puntaje para cada trabajo. La puntuación de cada resumen fue el producto del promedio de dos o tres revisores ciegos de autoría. Esa calificación definió un orden de mérito, y los primeros 21 fueron asignados a sesiones orales. En cada sesión, otro grupo de evaluadores, de diferentes filiales, analizó el contenido y la presentación de los trabajos.

En esta Edición se presentan los estudios con las mejores calificaciones. Como no podemos excluimos de la realidad epidemiológica, tres se

refieren a COVID-19 en pacientes reumatológicos y dos a la vacunación. Otro de los trabajos mejor calificados pertenece al área de investigación básica, elevando aún más el nivel de la reumatología argentina.

Reconocer el esfuerzo y la dedicación que implica investigar en estos tiempos, es un compromiso asumido y un estímulo necesario para las nuevas generaciones de reumatólogos del país. Felicitamos a los seleccionados y, con el apoyo de la Sociedad Argentina de Reumatología, apostamos a aumentar cada año el número de publicaciones científicas.

**Dra. Verónica Bellomio**  
*Presidente del Comité Científico*

**Dr. Javier Rosa**  
*Vicepresidente del Comité científico*

## Artículo original

### Demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido en pacientes con artritis reumatoidea y factores asociados a la misma

#### *Delayed onset of biologic or targeted synthetic dmards in rheumatoid arthritis patients and associated factors*

Silvia Beatriz Papisidero, María Alejandra Medina, Juan Manuel Bande, José Ángel Caracciolo, Diana Silvia Klajn

#### RESUMEN

**Palabras clave:** artritis reumatoidea; tratamiento; acceso.

**Introducción:** el objetivo del tratamiento de la artritis reumatoidea (AR) es la remisión o baja actividad de la enfermedad. En aquellos pacientes que no logran dicho objetivo con drogas modificadoras de la enfermedad sintéticas convencionales (DMARsc), se indican los agentes biológicos (DMARb) o sintéticos dirigidos (DMARsd). El intervalo de tiempo entre la indicación y hasta que el paciente recibe la primera dosis es variable.

**Objetivos:** describir el tiempo de demora y los motivos relacionados entre la indicación de DMARb o DMARsd y la administración de la primera dosis.

**Materiales y métodos:** estudio observacional, analítico, retrospectivo. Se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de AR, a quienes se les indicó DMARb o DMARsd. Se registraron datos sociodemográficos y características de la enfermedad. Respecto de la indicación de DMARb o DMARsd, se consignó: fecha de indicación, fecha en que el paciente recibió la primera dosis en forma efectiva y motivo de la demora.

**Resultados:** se incluyeron 102 pacientes. La mediana de demora desde la indicación de la droga hasta que el paciente recibió la primera dosis fue de 240 días (RIC 113-504). El principal motivo de demora fue de índole burocrática (47%). Los pacientes con baja actividad de la enfermedad obtuvieron la medicación en menor tiempo (113 días) respecto de aquellos con actividad moderada (242 días) y alta actividad (332 días);  $p=0,01$ . Los pacientes en los cuales la demora fue por causas burocráticas, presentaron menor nivel de educación (60% vs 17% con educación superior) y residencia en la Provincia de Buenos Aires (58% vs 31% con residencia en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires), siendo estas asociaciones estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** la mediana en la demora para el inicio de DMARb o DMARsd fue de aproximadamente 8 meses. El motivo principal de este retraso fue de índole burocrática, evidenciándose la misma con mayor frecuencia en aquellos con menor nivel educativo y en los residentes en la Provincia de Buenos Aires.

## ABSTRACT

**Key words:** rheumatoid arthritis; treatment; access.

Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Contacto de la autora:** Silvia Beatriz Papisidero

E-mail: sbpapisidero@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 29/12/21

Fecha de trabajo aceptado: 01/03/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

**Introduction:** the goal of rheumatoid arthritis (RA) treatment is to obtain remission or low activity of the disease. In those patients who did not achieve this objective with conventional treatment, biologic or targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARD or tsDMARD, respectively) are indicated. The period of time between the prescription of these medications and its administration is variable.

**Objectives:** to describe the delay time between the prescription of a bDMARD or tsDMARD and the administration of the first dose, and its related reasons.

**Materials and methods:** observational, analytical, retrospective study. Medical records of patients with a diagnosis of RA who were prescribed a bDMARD or tsDMARD were reviewed. Sociodemographic data and characteristics of the disease were recorded. Regarding the indication of bDMARDs or tsDMARDs, the following data was collected: prescription date, date on which the patient received the first effective dose and reason for the delay.

**Results:** 102 patients were included. The median delay time from the drug prescription until the patient received the first dose was 240 days (IQR 113-504). The main reason for delay was of bureaucratic nature (47%). Patients with low disease activity obtained the medication with a shorter delay (113 days) compared to those with moderate activity (242 days) and high activity (332 days);  $p=0.01$ . Patients with a delay related to bureaucratic causes, presented a lower level of education (60% vs 17% with higher education) and residence in the Province of Buenos Aires (58% vs 31% with residence in Autonomous City of Buenos Aires), and these differences were statistically significant.

**Conclusions:** the median delay time to onset of bDMARDs or tsDMARDs was approximately 8 months. The main reason for this delay was of bureaucratic nature, being more frequent in those with lower educational level and residence in the Province of Buenos Aires.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente la artritis reumatoidea (AR) es considerada una enfermedad severa dado que, sin un tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes que la padece desarrolla una enfermedad progresiva, con importante daño radiológico, deterioro de su capacidad funcional y laboral, y aumento significativo de la mortalidad. El principal objetivo del tratamiento es lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad. Para alcanzarlo, se debe utilizar todo el arsenal terapéutico disponible, para lo cual se ha desarrollado la estrategia de “tratamiento hacia el blanco”, “tratamiento hacia el objetivo” o “*treat to target*” (T2T)<sup>1-2</sup>.

Existe un grupo de pacientes en los cuales no es posible controlar la actividad de la enfermedad mediante el uso de drogas modificadoras de la enfermedad sintéticas convencionales (DMARsc) o que, en un porcentaje menor, presentan contraindicación para las mismas. Es en estos casos en los cuales están indicados los agentes biológicos (DMARb) o sintéticos dirigidos (DMARsd)<sup>1-3</sup>. El intervalo de tiempo que transcurre desde la indicación de alguno de estos últimos hasta que el paciente recibe la primera dosis es muy variable en las distintas áreas geográficas y según el sistema de cobertura médica; esto se relaciona muy probablemente con su alto costo. Bartel et al., del Hospital Británico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en el año 2016, informaron que, en dicha institución privada, la demora entre la prescripción y el inicio del tratamiento biológico fue de 39,5 días<sup>4</sup>. En un estudio más reciente, en el cual participaron cinco centros de Argentina, se observó

un retraso promedio para conseguir el agente biológico de 110 días<sup>5</sup>. Ambos trabajos evidenciaron que los pacientes estuvieron en promedio más de 1 mes padeciendo enfermedad activa con todas las consecuencias que ello implica en el pronóstico de los mismos (no solo a nivel de progresión de daño radiológico sino también del deterioro, tanto de su capacidad funcional y de su calidad de vida).

## OBJETIVOS

Dado que en la práctica diaria en el hospital público son múltiples los inconvenientes que presentan los pacientes para acceder a un tratamiento biológico o sintético dirigido, se llevó a cabo este trabajo con los siguientes objetivos:

- Objetivo primario: describir el tiempo de demora entre la indicación de un tratamiento biológico o sintético dirigido y la administración de la primera dosis del mismo.

- Objetivo secundario: describir los factores relacionados con dicha demora.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo. Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de AR (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR 2010*)<sup>6</sup> que consultaron en la Sección de Reumatología del Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú, a quienes se les había indicado un tratamiento biológico o sintético dirigido. Se excluyeron a todos los que accedieron a dichos medicamentos mediante la participación en un trabajo de investigación, o a los que en la primera consulta ya los recibían debido a la indicación en otro centro, y quienes no regresaron a la consulta luego de la indicación del tratamiento.

En una ficha prediseñada se consignaron las siguientes variables en el momento de la indicación del agente biológico o sintético dirigido: datos sociodemográficos (edad, sexo, lugar de residencia), nivel educativo, estado laboral, cobertura de salud y si poseía certificado de discapacidad. Se registró también la presencia de comorbilidades. En cuanto a las características de la AR, se detalló el tiempo de evolución en meses, la presencia de factor reumatoideo (FR)

y/o anticuerpos antiproteínas/péptidos citrulinados (ACPA), anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos (ANA), erosiones en algún estudio por imágenes; y se describieron, en caso de estar presentes, las manifestaciones extraarticulares. Para evaluar la capacidad funcional se utilizó el *Health Assessment Questionnaire* versión Argentina (HAQ-A)<sup>7</sup> y para la actividad de la enfermedad se registró el *Disease Activity Score 28* (DAS28)<sup>8</sup>; los pacientes fueron clasificados en los diferentes niveles de actividad según los valores del mismo.

En lo referente al tratamiento, se detalló si el paciente recibía: corticoides y la dosis equivalente de prednisona, DMARsc (de forma aislada o combinada), antiinflamatorios no esteroideos (AINES), otros tratamientos para controlar el dolor como paracetamol y/u opiáceos, y si estos o los AINES estaban combinados con esteroides. Se describió el motivo por el cual se había decidido cambiar o adicionar dicho tratamiento y qué molécula fue la indicada. Tanto la fecha de indicación del tratamiento biológico o sintético dirigido, así como la fecha en que el paciente recibió en forma efectiva la primera dosis del mismo, se dividieron en tres períodos: el primero antes de 2010, el segundo entre 2010 y 2014, y el tercero de 2015 a 2019. Según las fechas detalladas, se calculó el tiempo de demora en días desde que se indicó DMARb o DMARsd. Finalmente, en cada caso, se consignaron los motivos registrados en las historias clínicas por los cuales se retrasó el inicio de dicho tratamiento.

## Análisis estadístico

Se describieron las variables cuantitativas con medias, medianas, desvío estándar o rango intercuartílico (RIC), y las variables categóricas con valores absolutos y proporciones. Se comparó el tiempo de demora hasta el inicio del tratamiento entre grupos definidos por características demográficas, socioeconómicas, cobertura social, estado laboral y presencia de certificado de discapacidad con prueba T de Student, ANOVA, prueba de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis, chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondiera en cada caso. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación de 0,05. En todos los casos se comprobaron los supuestos en que se basan en las pruebas.



## Resguardos éticos

La investigación se desarrolló según los lineamientos que estipula la Ley 3301/09 del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y los principios de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por un Comité de ética. Los datos personales de los pacientes fueron codificados, sin poder identificarlos a fin de resguardar su confidencialidad.

## RESULTADOS

Se incluyeron 102 pacientes que cumplieron los criterios de selección, con una edad promedio al momento de la indicación del tratamiento biológico o sintético dirigido de 52,5 (DE 11,6) años; 93% fue mujer y 58% residente en la Provincia de Buenos Aires. El nivel de educación se registró en 66 pacientes, de los cuales el 28% tenía educación superior. De los 91 pacientes en los cuales se consignó la cobertura de salud, 58% poseía algún tipo de cobertura, siendo la misma el Programa de Atención Médica Integral (PAMI) o el Programa Federal Incluir Salud (ex PROFE) en el 64% de los casos. Treinta y dos de 77 pacientes eran laboralmente activos. En 66 pacientes se detalló que 61 (92%) poseían certificado de discapacidad al momento de indicar el tratamiento biológico o sintético dirigido. El 86% padecía alguna comorbilidad; la más frecuente fue osteoporosis (46%), seguida de hipertensión arterial (34%) y dislipemia (32%), y en el 64% se registró más de una comorbilidad (Tabla 1).

En el momento de realizar la indicación del tratamiento con DMARb o DMARsd, la mediana de evolución de la AR fue de 66,5 meses (RIC 32-120), el 80% presentaba enfermedad erosiva y se informó seropositividad para FR en el 96%, para ACPA en el 92% y para ANA en el 68%. En 68 pacientes (67%) se constató presencia de manifestaciones extraarticulares, los síntomas sicca fueron los más frecuentes (38%), seguidos por nódulos reumatoideos (29%).

La mediana de DAS28 fue de 5,19 (RIC 4,47-6,05). Según dicho índice, 56% de los pacientes presentaba nivel alto de actividad de la enferme-

Tabla 1: Características de la población (N=102)	
Características	
<b>Edad en años, media (DE)</b>	<b>52,5 (11,6)</b>
Mujeres, n (%)	94 (93,2)
<b>Residencia, n (%)</b>	
CABA	42 (41,2)
Provincia de Buenos Aires	60 (58,8)
<b>Nivel de educación, n (%) (N=66)</b>	
Primaria incompleta	8 (12,1)
Primaria completa	18 (27,3)
Secundaria incompleta	22 (33,3)
Secundaria completa	13 (19,7)
Terciario incompleto	4 (6,1)
Terciario completo	1 (1,5)
<b>Cobertura de salud, n (%) (N=91)</b>	<b>58 (63,7)</b>
<b>Tipo de cobertura de salud, n (%) (N=58)</b>	
PAMI	26 (44,8)
Incluir Salud	11 (19)
Otro	20 (34,5)
Desconocido	1 (1,7)
<b>Laboralmente activo, n (%) (N=77)</b>	<b>32 (41,6)</b>
Poseción de certificado de discapacidad, n (%) (N=66)	61 (92,4)
<b>Presencia de comorbilidades n (%)</b>	<b>88 (86,3)</b>
Múltiples comorbilidades	65 (63,7)
Osteoporosis	47 (46,1)
Hipertensión arterial	35 (34,3)
Dislipemia	33 (32,4)
Hipotiroidismo	19 (18,7)
Diabetes	9 (8,8)
Otra comorbilidad	66 (64,7)

DE: desvío estándar; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; PAMI: Programa de Atención Médica Integral.

dad y 39% moderado. La mediana de HAQ-A fue de 1,63 (RIC 1-2,1).

Cuando el médico tratante tomó la decisión de iniciar con un agente biológico o sintético dirigido, el 87% de los pacientes recibía esteroides, siendo la dosis promedio de prednisona de 10 mg por día (DE 5,40). El 92% de los pacientes se encontraba en tratamiento con DMARsc y el más frecuente fue el metotrexato (71%), seguido de leflunomida (45%); el 39% recibía tratamiento combinado con diferentes DMARsc. En lo referente a otros tratamientos, el 81% recibía tratamiento con AINES y en el 52% el mismo era concomitantemente con esteroides (Tabla 2).

**Tabla 2: Características de la artritis reumatoidea y tratamiento (N=102)**

Características	
<b>Tiempo de evolución en meses, mediana (RIC)</b>	<b>66,5 (32-120)</b>
Erosiva, n (%)	82 (80,4)
<b>FR, n (%)</b>	<b>98 (96,1)</b>
ACPA, n (%) (N=71)	65 (91,6)
<b>Manifestaciones extraarticulares, n (%)</b>	<b>68 (66,7)</b>
Sicca	39 (38,2)
Nódulos reumatoideos	30 (29,4)
Fenómeno de Raynaud	5 (4,9)
Compromiso pulmonar	5 (4,9)
Compromiso neurológico	3 (2,9)
DAS28, mediana (RIC)	5,19 (4,47-6,05)
<b>Niveles de actividad según DAS28, n (%)</b>	
Actividad baja	5 (4,20)
Actividad moderada	40 (39,2)
Actividad alta	57 (55,9)
HAQ-A (N=97), mediana (RIC)	1,63 (1-2,1)
<b>Tratamiento con corticoides, n (%)</b>	<b>89 (87,3)</b>
<b>Dosis en mg, media (DE)</b>	<b>10,1 (5,4)</b>
<b>Tratamiento con DMARsc, n (%)</b>	<b>94 (92,2)</b>
Metotrexato	72 (70,6)
Leflunomida	46 (45,1)
Sulfasalazina	12 (11,8)
Hidroxicloroquina	4 (3,9)
<b>Tratamiento combinado con DMARsc, n (%)</b>	<b>40 (39,2)</b>
<b>Otros tratamientos, n (%)</b>	<b>69 (67,7)</b>
AINEs	56 (81,2)
Paracetamol	4 (5,8)
Opiáceos	1 (1,5)
AINE+paracetamol	5 (3,3)
AINE+opiáceo	3 (4,4)
<b>Tratamiento combinado AINE + corticoide, n (%)</b>	<b>53 (52)</b>

RIC: rango intercuartílico; FR: factor reumatoideo; ACPA: anticuerpos antiproteínas/péptidos cíclicos citrulinados; DAS28: Disease Activity Score 28; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire Argentine version; DE: desvío estándar; DMARsc: drogas modificadoras de la artritis reumatoidea sintéticas convencionales; AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

El mayor porcentaje de indicación de tratamiento biológico o sintético dirigido se observó durante el tercer (2015-2019) y segundo (2010-2014) período del registro de datos (45% y 38% respectivamente). El agente indicado con mayor frecuencia fue etanercept (32%), seguido de adalimumab (24%). El principal motivo que determinó el cambio en la conducta terapéutica fue la falta de respuesta a DMARDsc (75%).

De los 102 pacientes a quienes se les indicó un tratamiento biológico o sintético dirigido, 71 (70%; IC95: 61-79) lo iniciaron. La mediana de demora desde que el médico especialista decidió un

cambio en la medicación y el momento en que el paciente recibió la primera dosis fue de 240 días (RIC 113-504). Los motivos consignados para dicha demora fueron múltiples en el 37% de los casos, y la causa principal fue de índole burocrática (47%). Dentro de la misma se incluyeron, por ejemplo, la necesidad de actualizar resúmenes de historia clínica o de completar formularios para la solicitud del medicamento indicado, entre otros (Tabla 3).

**Tabla 3: Características de los tratamientos biológicos o sintéticos dirigidos (N=102)**

<b>Período de indicación, n (%)</b>	
Período 1: antes del 01/01/2010	17 (16,7)
Período 2: del 01/01/2010 al 31/12/2014	39 (38,2)
Período 3: del 01/01/2015 al 31/12/2019	46 (45,1)
<b>Motivo de la indicación, n (%)</b>	
No respuesta a DMARsc	76 (74,5)
Evento adverso a DMARsc	11 (10,8)
No respuesta + evento adverso a DMARsc	14 (13,7)
Comorbilidad	1 (1)
Pacientes que iniciaron tratamiento, n (%)	71 (69,6)
<b>Tiempo de demora en días para el inicio del tratamiento, mediana (RIC)</b>	<b>281,5 (135-644)</b>
Tiempo de demora en días entre los que iniciaron efectivamente el tratamiento, mediana (RIC) (N=71)	240 (113-504)
<b>Número de motivos consignados para explicar la demora, n (%)</b>	
Más de un motivo	38 (37,3)
Un motivo	36 (35,3)
Sin motivo	28 (27,4)
<b>Niveles de actividad según DAS28, n (%)</b>	
Actividad baja	5 (4,20)
Actividad moderada	40 (39,2)
Actividad alta	57 (55,9)
<b>Motivos consignados, n (%)</b>	
Causas burocráticas	48 (47,1)
Causas personales	19 (18,6)
Complicaciones del paciente	13 (12,8)
Retraso para tramitar el certificado de discapacidad	13 (12,8)
Retraso para realizar interconsultas con otras especialidades	10 (9,8)
Retraso para realizar estudios complementarios	8 (7,8)
Negativa del paciente	8 (7,8)
Otras causas	7 (6,8)

RIC: rango intercuartílico; DMARsc: drogas modificadoras de la artritis reumatoidea sintéticas convencionales; DAS28: Disease Activity Score 28.

Al analizar los factores asociados a la demora del inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido, se observó que aquellos con bajo nivel de actividad de la enfermedad obtuvieron el tratamiento en menor tiempo que quienes pre-

sentaban niveles de actividad moderado o alto (promedio de 113 días vs 242 y 332 respectivamente), y esto resultó estadísticamente significativo ( $p=0,01$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prescripción y el inicio del tratamiento al comparar las características sociodemográficas, la presencia de comorbilidades ni otras características de la

AR. No hubo asociación entre la capacidad funcional, evaluada por HAQ-A, y el tiempo de demora para recibir el DMARb o DMARsd ( $r=-0,03$ ,  $p=0,77$ ). Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas por recibir tratamiento combinado con DMARsc o esteroide asociado con AINES. No hubo diferencia en el retraso para el inicio según el agente indicado (Tablas 4 y 5).

Tabla 4: Relación entre el tiempo de demora y las características de la artritis reumatoidea entre quienes efectivamente iniciaron el tratamiento biológico o sintético dirigido (N=71)		
Características	Tiempo de demora en días, mediana (RIC)	p-valor
<b>Erosiva</b>		
Sí	292 (146-673)	0,44
No	212 (121-503)	
<b>Factor reumatoideo</b>		
Positivo	291 (131-644)	0,48
Negativo	148 (75-1406)	
<b>Presencia de manifestaciones extraarticulares</b>		
Sí	291 (149-740)	0,29
No	237 (115-531)	
<b>Nivel de actividad según DAS28</b>		
Baja	113 (91-115)*A	*A versus B y C $p=0,01$ *B versus C $p=0,48$
Moderada	242 (136-621)*B	
Alta	332 (150-687)*C	
<b>Presencia de comorbilidades</b>		
Sí	303 (144-659)	0,12
No	143 (109-427)	

RIC: rango intercuartílico; DAS28: Disease Activity Score 28.

\*A: baja actividad; B: moderada actividad; C: alta actividad.

Tabla 5: Relación entre el tiempo de demora y las características sociodemográficas entre quienes efectivamente iniciaron el tratamiento biológico o sintético dirigido (N=71)		
Variable	Tiempo de demora en días, mediana (RIC)	p-valor
<b>Edad</b>		
≥53 años	248 (140-584)	0,43
<53 años	367 (127-673)	
<b>Sexo</b>		
Femenino	262 (127-673)	0,21
Masculino	495 (333-706)	
<b>Educación superior (N=66)</b>		
Sí	178 (115-644)	0,19
No	350 (164-680)	
<b>Lugar de residencia</b>		
CABA	214 (137-709)	0,72
Provincia de Buenos Aires	326 (131-566)	
<b>Cobertura de salud</b>		
Sí	318 (135-673)	0,59
No	334 (150-852)	
<b>Certificado discapacidad</b>		
Sí	427 (158-826)	0,98
No	442 (142 -564)	

RIC: rango intercuartílico; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Los factores asociados con las causas burocráticas fueron la educación y el lugar de residencia. Los pacientes con estudio secundario completo o superior refirieron menos dificultades burocráticas que aquellos con menos años

de estudio (16,67% vs 60,42%; p=0,002). La residencia en la Provincia de Buenos Aires se asoció con mayor frecuencia a los problemas burocráticos al compararlos con aquellos que vivían en CABA (58,33% vs 30,95%; p=0,006) (Tabla 6).

Tabla 6: Factores asociados con la demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido por causas burocráticas (N=102)		
Factor asociado	Demora por causas burocráticas, n (%)	p-valor
<b>Edad mayor de 53 años</b> Sí (51) No (51)	26 (57) 22 (43)	0,43
<b>Educación superior (N=66)</b> Sí (18) No (48)	3 (16,7) 29 (60,4)	0,002
<b>Residencia</b> CABA (42) Provincia de Buenos Aires (60)	13 (31) 35 (58,3)	0,006
<b>Cobertura de salud (N=91)</b> Sí (58) No (33)	25 (43,1) 17 (51,5)	0,44
<b>Laboralmente activo (N=77)</b> Sí (61) No (5)	17 (53,1) 20 (44,4)	0,45
<b>Certificado de discapacidad (N=66)</b> Sí (58) No (33)	3 (60) 28 (45,8)	0,54

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

## DISCUSIÓN

Un requerimiento básico de justicia es que todos tengan las mismas oportunidades para cubrir sus necesidades, y el cuidado de la salud es uno de los derechos elementales para las personas<sup>9-10</sup>. Los beneficios del tratamiento dirigido al blanco, más conocido como T2T, con una estrategia de seguimiento y control estricto de los pacientes que padecen AR, modificando las conductas terapéuticas con el objetivo de lograr la remisión o baja actividad de la enfermedad, han sido ampliamente demostrados en diversos trabajos clínicos. En todos se ha evidenciado que los pacientes tratados bajo este objetivo alcanzan mejores resultados que aquellos que son seguidos con el control de rutina habitual, no solo en los que se focalizan en el daño clínico, funcional y estructural, sino también en otros aspectos como comorbilidades, productividad laboral y calidad de vida<sup>11</sup>. Este plan de tratamiento también ha demostrado ser costo-efectivo<sup>12</sup>. La evidencia existente avala que las guías de tratamiento para la AR recomienden fuertemente

dicha estrategia en la cual, para lograr el éxito en los resultados, las modificaciones en el tratamiento deben realizarse cada 1 a 3 meses basados en la evaluación de la actividad de la enfermedad<sup>1,11</sup>. Sin embargo, el acceso a la medicación en muchos lugares es una importante limitación para cumplir con dicha recomendación<sup>13-15</sup>.

En el presente trabajo observamos una demora de tiempo mucho mayor para el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido (mediana de 240 días) en comparación a lo informado en los dos trabajos previos realizados en nuestro país. La misma fue más del doble de días de lo reportado en promedio por Collado et al. (110 días)<sup>5</sup> y seis veces mayor a la informada por Bartel et al. (mediana de 39,5 días)<sup>4</sup>. Esta diferencia puede deberse a que en dichos estudios casi todos, o la mayor parte de los pacientes, pertenecían a instituciones privadas y poseían cobertura médica en más del 60% de los casos en el primer trabajo, siendo la misma del 100% en el de Bartel et al.

Lo que determinó con mayor frecuencia la prescripción del tratamiento biológico o sintético dirigido fue la falta de respuesta a DMARsc, observándose que el 95% de los pacientes se encontraba con niveles moderados o altos de la actividad de la enfermedad según DAS28, y el 87% recibía además tratamiento con esteroides, hallándose el mismo combinado con AINES en el 52% de los casos con todos los riesgos que dicha asociación implica.

Es de destacar que la comorbilidad más frecuentemente descripta fue la osteoporosis (46%) la cual, teniendo en cuenta la edad promedio de la población incluida (52,5 años), podría estar asociada al elevado porcentaje de uso esteroides y/o a la actividad persistente de la enfermedad.

Al contrario de lo esperado, la demora en el inicio del tratamiento con DMARb o DMARsd fue menor en el grupo de pacientes que presentaban baja actividad de la AR al compararlos con aquellos con actividad moderada o alta, y fue en este último grupo donde se registró el mayor retraso. Esta asociación podría explicarse en el supuesto de que aquellos pacientes con mayor actividad de la enfermedad también presentaban menor capacidad funcional, determinando mayor dificultad para realizar estudios complementarios, interconsultas y trámites administrativos necesarios para el inicio del tratamiento. Sin embargo, no hallamos asociación entre la capacidad funcional, evaluada por HAQ-A, y el tiempo de demora.

En más de un tercio de las historias incluidas en esta revisión, se encontraron múltiples motivos por los cuales se retrasó el inicio del tratamiento con un DMARb o DMARsd, y los más frecuentes fueron los problemas de índole burocrática. Entre los factores analizados, el mayor nivel de educación y la residencia en CABA fueron los que en forma estadísticamente significativa se asociaron a menor dificultad para la resolución de dichos problemas. Estos datos concuerdan con los resultados del estudio de Collado et al., donde el motivo más frecuente de demora reportado por los pacientes fue de causa administrativa. En este último trabajo, el tiempo de demora fue significativamente mayor en pacientes que residían en la Provincia de Buenos Aires con respecto a quienes lo hacían en CABA. No obstante, no se demostró asociación con el nivel de instrucción.

No observamos qué variables sociodemográficas diferentes al nivel educativo y el lugar de residencia, como ser, comorbilidades, otras características de la AR además del grado de actividad, ni el tipo de DMARb o DMARsd indicado, hayan influenciado en forma estadísticamente significativa sobre el tiempo de demora para el inicio de un tratamiento biológico o sintético dirigido.

Dentro de las debilidades del estudio, se encuentran la pérdida de registro de datos que implica la realización en todo trabajo retrospectivo (dado que no se disponía de todas las variables a consignar en todos los pacientes incluidos), así como no haber podido evaluar correctamente a los pacientes que presentaban pérdida de seguimiento. Tampoco se pudo constatar la influencia de los programas de asistencia a los pacientes en la adquisición de los diferentes tratamientos.

Como fortalezas de este trabajo, se destaca el tamaño muestral, considerando que fue realizado en un solo centro. También haber registrado no solo los motivos que determinaron la indicación del tratamiento biológico o sintético dirigido y la demora para que los pacientes comiencen a recibir dichos fármacos, sino también el detalle de las causas responsables de la misma. Esto último nos permitió analizar los principales factores asociados con dicho retraso y, de este modo, reflejar la gran dificultad que padecen los pacientes que son asistidos en un hospital público para acceder a un tratamiento adecuado para su enfermedad.

Teniendo en cuenta que, para que la estrategia de tratamiento basada en el T2T sea efectiva, los cambios en la conducta terapéutica deben realizarse cada 1 a 3 meses; en nuestro centro detectamos una demora de aproximadamente 8 meses para implementar una modificación adecuada en el tratamiento de los pacientes que padecen AR, y el principal motivo de dicha demora se relacionó con los tramites burocráticos. Dado que estas dificultades se evidenciaron sobre todo en los pacientes con menor nivel educativo y en aquellos residentes en la provincia de Buenos Aires, consideramos la sumatoria de ambos factores como posibles indicadores de mayor vulnerabilidad, constituyendo estas personas la población que precisa más asesoramiento, acompañamiento y asistencia social.

## CONCLUSIONES

En el momento de prescribir un tratamiento biológico y/o sintético dirigido, el 95% de los pacientes se encontraba con niveles de actividad moderado y/o alto según DAS28, y el 87% recibía tratamiento con esteroides (asociados a AINES en el 52% de los casos).

La principal causa que motivó un cambio en la conducta terapéutica hacia la prescripción de un DMARb o DMARsd fue la falta de respuesta a DMARDsc.

La mediana en la demora para el inicio de un tratamiento biológico o sintético dirigido en la población de pacientes evaluados que concurrió a un Servicio de Reumatología en un hospital público fue de 240 días. El motivo principal de dicha demora fue de índole burocrática, que se evidenció con mayor frecuencia en aquellos con menor nivel educativo y en los residentes en la Provincia de Buenos Aires.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010 Apr;69(4):631-7.
2. Sociedad Argentina de Reumatología. Grupo de estudio de artritis reumatoidea. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Reumatología, 2013.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chazidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977.
4. Bartel G, Mayer M, Velez S, Daciuk N, Zazzeti F, Gómez A, et al. Acceso a biológicos en artritis reumatoidea ¿es posible el Treat To Target? (abstract). En: *Rev Argent Reumatol Edición Especial Congreso*. 49° Congreso Argentino de Reumatología; 2016 oct 19-22; Mendoza. p. 78.
5. Collado MV, Giorgis P, Kirmayr KI, Lencina M, Ponce Delgado J, Rillo O, et al. Accesibilidad al tratamiento de los pacientes con artritis reumatoidea y su relación con factores sociales, culturales y económicos (abstract). En: *Rev Argent Reumatol Suplemento Especial Congreso*. 52° Congreso Argentino de Reumatología; 2019 oct 16-19; Salta. p. 56.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81.
7. Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco JA, Roseff MG, Sánchez MM, Goñi MA, et al. Validation and crosscultural adaptation of an argentine spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004 Jun;10(3):110-5.
8. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995 Jan;38(1):44-8.
9. Lu CY, Macneill P, Williams K, Day R. Access to high cost medicines in Australia: ethical perspectives. *Aust New Zealand Health Policy* 2008 May 19;5:4.
10. Constitución de la Nación Argentina. 01-05-1853. Artículo 42.
11. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):16-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526. Epub 2015 May 19. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):946.
12. Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, Braakman-Jansen LM, Bernelot Moens HJ, Zijlstra TR, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2013 Dec 13;14:350.
13. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016 Jan;75(1):3-15.
14. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, et al. Working Group Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):198-206.
15. Orlewska E, Ancuta I, Anic B, Codrenau C, Damjanov N, Djukic P, et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit*. 2011 Apr;17(4):SR1-13.

## Artículo original

### Lupus en Argentina. Pacientes no respondedores al tratamiento estándar y belimumab como posible opción. Datos del registro RELESSAR

#### *Lupus in Argentina. Non-responders to standard treatment and belimumab as a possible option. RELESSAR record data*

Rosana Quintana<sup>1</sup>, Lucila García<sup>2</sup>, Carla Gobbi<sup>3</sup>, Paula Alba<sup>4</sup>, Susana Roverano<sup>5</sup>, Analia Patricia Álvarez<sup>6</sup>, César Enrique Graf<sup>7</sup>, Cecilia Pisoni<sup>8</sup>, Alberto Spindler<sup>9</sup>, Catalina Gómez<sup>10</sup>, Heber Matías Figueredo<sup>11</sup>, Silvia Papisidero<sup>12</sup>, Raúl Paniego<sup>13</sup>, María Celina de la Vega<sup>14</sup>, Emma Civit<sup>15</sup>, Luciana González Lucero<sup>16</sup>, María Victoria Martire<sup>17</sup>, Rodrigo Aguila Maldonado<sup>2</sup>, Sergio Gordon<sup>18</sup>, Marina Micelli<sup>19</sup>, Romina Nieto<sup>20</sup>, Gretel Rausch<sup>21</sup>, Vanina Gongora<sup>22</sup>, Agustina Damico<sup>23</sup>, Gustavo Rodríguez Gil<sup>24</sup>, Diana Dubinsky<sup>25</sup>, Alberto Orden<sup>26</sup>, Johana Zacariá<sup>27</sup>, Julia Romero<sup>28</sup>, Mariana Pera<sup>2</sup>, Mario Goñi<sup>29</sup>, Oscar Rillo<sup>30</sup>, Roberto Báez<sup>31</sup>, Valeria Arturi<sup>2</sup>, Andrea González<sup>32</sup>, Florencia Vivero<sup>33</sup>, María Eugenia Bedoya<sup>34</sup>, María Marcela Schmid<sup>35</sup>, Víctor Caputo<sup>36</sup>, María Silvia Larroude<sup>37</sup>, Nadia Domínguez<sup>19</sup>, Graciela Noemí Gómez<sup>38</sup>, Graciela Nora Rodríguez<sup>2</sup>, Josefina Marín<sup>27</sup>, Victoria Collado<sup>38</sup>, Marisa Jorfen<sup>29</sup>, Zaida Bedran<sup>39</sup>, Ana Curti<sup>40</sup>, María Victoria Gazzoni<sup>41</sup>, Judith Sarano<sup>38</sup>, Marcos Zelaya<sup>19</sup>, Mónica Sacnun<sup>20</sup>, Pablo Finucci Curi<sup>22</sup>, Romina Rojas Tessel<sup>42</sup>, Maira Arias Saavedra<sup>19</sup>, María Emilia Sattler<sup>43</sup>, Maximiliano Augusto Machado Escobar<sup>44</sup>, Pablo Astesana<sup>3</sup>, Úrsula Paris<sup>39</sup>, Belén María Virasoro<sup>8</sup>, María Julia Santa Cruz<sup>12</sup>, Alberto Allievi<sup>45</sup>, Juan Manuel Vandale<sup>33</sup>, Noelia Giselle Hojberg<sup>19</sup>, Bernardo Pons-Estel<sup>1</sup>, Guillermo Pons-Estel<sup>1</sup>, Mercedes Argentina García<sup>2</sup>. Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR)-Grupo de Estudios SAR (RELESSAR-GESAR).

#### RESUMEN

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico; remisión; baja actividad de la enfermedad; belimumab; datos de la vida real

**Introducción:** el lupus es una enfermedad compleja y varias veces de difícil abordaje. Alcanzar la remisión es uno de los objetivos, incorporando opciones terapéuticas.

**Objetivos:** describir las características generales de los pacientes según el estado de la enfermedad y el uso de belimumab.

**Materiales y métodos:** estudio de corte transversal, registro RELESSAR. Se definió el estado de la enfermedad como: *remisión:* SLEDAI=0 y sin corticoides; *baja actividad de la enfermedad:* SLEDAI >0 y ≤4 y sin corticoides; *control no óptimo:* SLEDAI >4 y cualquier dosis de corticoides.

**Resultados:** se incluyeron 1.277 pacientes, 23,4% en remisión, 12,6% en baja actividad y 63,8% con control no óptimo. En este último grupo eran más jóvenes y con menor duración de la enfermedad; presentaban mayores índices de actividad y cronicidad, y mayor empleo de inmunosupresores. Solo el 22,3% de los pacientes con criterio potencial de uso de belimumab (lupus eritematoso sistémico activo a pesar del tratamiento estándar) lo recibía en ese momento. Las variables asociadas a hospitalizaciones fueron: terapia con corticoides, ciclofosfamida y mayor SLICC.

**Conclusiones:** se refleja la complejidad del manejo de estos pacientes y se visualizan aspectos estructurales como la desigualdad. El uso del belimumab resultaría beneficioso en los pacientes seleccionados.

**Key words:** systemic lupus erythematosus; remission; low disease activity; Belimumab; real-world data.

- <sup>1</sup> Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (CREAR), Rosario, Santa Fe, Argentina
- <sup>2</sup> Hospital Interzonal General de Agudos General San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>3</sup> Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina
- <sup>4</sup> Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
- <sup>5</sup> Hospital J.M. Cullen, Santa Fe, Argentina
- <sup>6</sup> Hospital Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>7</sup> Centro Médico Mitre, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- <sup>8</sup> Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>9</sup> Centro de Investigaciones Médicas Tucumán, Tucumán, Argentina
- <sup>10</sup> Hospital Central de Formosa, Formosa, Argentina
- <sup>11</sup> Hospital de Alta Complejidad Pte. Juan Domingo Perón, Formosa, Argentina
- <sup>12</sup> Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>13</sup> Centro Pampeano de Reumatología y Rehabilitación (CePReR), Santa Rosa, La Pampa, Argentina
- <sup>14</sup> Investigaciones Médicas (CEIM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>15</sup> Hospital del Carmen, Godoy Cruz, Mendoza, Argentina
- <sup>16</sup> Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán, Argentina
- <sup>17</sup> Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>18</sup> Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Alende, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>19</sup> Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>20</sup> Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina
- <sup>21</sup> Consultorio Privado, Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina
- <sup>22</sup> Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- <sup>23</sup> Hospital de Niños de Santa Fe Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina

## ABSTRACT

**Introduction:** lupus is a complex disease and often difficult to approach. Achieving remission is one of the objectives, incorporating therapeutic options.

**Objectives:** to describe the characteristics of the patients and the use of belimumab, according to the status of the disease.

**Materials and methods:** cross-sectional study. Patients of the RELESSAR registry. Stratification: Remission: SLEDAI=0 and without corticosteroids. Low disease activity SLEDAI> 0 and ≤4 and without corticosteroids and non-optimal control: SLEDAI> 4 and any dose of corticosteroids.

**Results:** a total of 1,277 patients were included, 23.4% in remission, 12.6% in low disease activity and 63.8% in non-optimal control. The last group was younger and had a shorter duration of the disease. They had higher activity and chronicity indices and greater use of immunosuppressants. Only 22.3% of the patients with potential criteria for the use of belimumab (activity disease despite standard treatment) were receiving it. The variables associated with hospitalizations were: corticosteroids, cyclophosphamide and higher SLICC. Those associated with severe infection: mycophenolate mofetil, azathioprine, corticosteroids, and higher SLICC.

**Conclusions:** the complexity of the management of these patients is reflected, visualizing structural aspects such as inequality. The use of belimumab could be beneficial in selected patients.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja y multiorgánica. Uno de los principales mecanismos fisiopatológicos es la activación de células B autorreactivas que dan como resultado niveles elevados de autoanticuerpos o formación de inmunocomplejos que causan inflamación y daño tisular<sup>1</sup>.

El manejo de estos pacientes está anclado en el *treat to target* (T2T) o tratamiento según objetivos, para controlar la actividad de la enfermedad, minimizar comorbilidades y prevenir el daño a fin de garantizar la sobrevida a largo plazo y optimizar la calidad de vida de los pacientes<sup>2-5</sup>.

La incorporación de los conceptos remisión de la enfermedad, con o sin tratamiento inmunosupresor y baja actividad de la enfermedad, permitieron ajustar el tratamiento y ser los pilares fundamentales de la estrategia del T2T<sup>6-10</sup>. Estos conceptos han variado con el tiempo y en la actualidad incluyen dosis menores de corticoides y la evaluación global del médico<sup>4</sup>.

El belimumab (también conocido como LymphoStat-B™, BENLYSTA®) es un inhibidor específico del estimulador de linfocitos B (BLyS) que bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de las células B, a sus receptores en las células B. De esta manera, inhibe la supervivencia de las células B, incluidas las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas<sup>11,12</sup>. BENLYSTA® está aprobado en Argentina desde 2012 para el tratamiento de pacientes con autoanticuerpos positivos en la enfermedad activa a pesar del tratamiento estándar<sup>13,14</sup>.

Experiencias previas en nuestro país con belimumab en la vida real demostraron una disminución de la actividad de la enfermedad, menor utilización de corticoides, con un perfil de seguridad adecuado<sup>15</sup>.



- <sup>24</sup> Hospital Interzonal Dr. José Penna, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>25</sup> Hospital Clínicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>26</sup> Hospital Aeronáutico Central, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>27</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>28</sup> Clínica Alvear San Juan, San Juan, Argentina
- <sup>29</sup> Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina
- <sup>30</sup> Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>31</sup> Hospital General Roca, General Roca, Río Negro, Argentina
- <sup>32</sup> Hospital Eva Perón, San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>33</sup> Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>34</sup> Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- <sup>35</sup> Hospital Ángela Iglesia de Llano, Corrientes, Argentina
- <sup>36</sup> Sanatorio Juncal, Temperley, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>37</sup> Consultorio Privado, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>38</sup> Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>39</sup> Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina
- <sup>40</sup> Hospital Luis Carlos Lagomaggiore, Mendoza, Argentina
- <sup>41</sup> Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina
- <sup>42</sup> Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina
- <sup>43</sup> Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina
- <sup>44</sup> Hospital Eva Perón, Tucumán, Argentina
- <sup>45</sup> Universidad del Salvador, Autoinmunidad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Contacto de la autora:** Rosana Quintana  
E-mail: rosanaquintana@gmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 04/02/22  
Fecha de trabajo aceptado: 09/03/22

**Conflictos de interés:** este trabajo se realizó con el apoyo del Laboratorio GlaxoSmithKline Argentina.

El Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Argentina de Reumatología (RELESSAR) es un registro de corte transversal, multicéntrico de pacientes adultos con LES que cumplían criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR 1997)<sup>16</sup>. Ha sido el primer registro nacional con más de 1.500 pacientes incluidos durante 4 años (2014-2018).

## OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue describir las características generales de los pacientes ingresados en el registro y el uso del belimumab según el estado de la enfermedad, además del perfil de pacientes que potencialmente podrían haberse beneficiado con el tratamiento con belimumab.

Como objetivos secundarios se planteó: a) describir la proporción de pacientes potencialmente elegible para el tratamiento con belimumab, (SLEDAI  $\geq 6$  y anticuerpos antinucleares -anti-DNA- positivo y/o hipocomplementemia, independientemente de la manifestación clínica) a pesar del tratamiento estándar<sup>17,18</sup>; b) describir las hospitalizaciones relacionadas con brotes de LES o infecciones, estratificadas por estado de la enfermedad; c) describir la prevalencia de infecciones graves según el estado de la enfermedad; d) describir la proporción de pacientes con lupus refractario potencialmente elegible para el tratamiento con belimumab.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal, que incluyó pacientes pertenecientes al registro RELESSAR que contaron con los datos necesarios para la estratificación según las siguientes categorías (independientemente del uso de drogas inmunosupresoras): *remisión*: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)=0 y sin tratamiento con corticoides en la actualidad; *baja actividad de la enfermedad* o *low disease activity status* (LDAS): SLEDAI  $>0$  y  $\leq 4$  y sin tratamiento con corticoides en la actualidad; *control no óptimo*: SLEDAI  $>4$  y cualquier dosis de corticoides.

El empleo de estas categorías de análisis estuvo acorde a las variables predeterminadas del registro. La dosis mínima de corticoides registrada fue igual o menor a 10 mg/día de prednisona, sin especificar dosis.

Otras definiciones en este estudio fueron: a) LES refractario: definido por cualquiera de las siguientes: uso de rituximab o ineficacia de ciclofosfamida (CFC) o ineficacia de dos o más inmunosupresores convencionales o esplenectomía; b) hospitalizaciones: se diferenciaron aquellas relacionadas con el LES o por infecciones graves; c) infección grave: aquella que requirió de hospitalización y la necesidad de tratamientos antimicrobianos intravenosos. Las variables hospitalizaciones e infecciones graves se categorizaron como variables dicotómicas, independientemente del tiempo de su presentación (pasado o presente).

Otras variables consignadas fueron: sociodemográficas, clínicas, de tratamiento, score SLEDAI<sup>19</sup>, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC-

ACR), score de daño (SLICC)<sup>20</sup>, índice de Charlson de comorbilidades<sup>21</sup>, entre otras.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para las variables según el estado del LES. Las variables categóricas se compararon con el test chi-cuadrado o test de Fisher, y las continuas con el test t-Student, si se cumplía el supuesto de normalidad, o el test de Kruskal Wallis en caso que no se verificara dicho supuesto. Para analizar el supuesto de normalidad de las variables continuas, se aplicó el test de Shapiro-Wilk. Para determinar qué variables se asociaron a la hospitalización e infección grave, se ajustaron dos modelos de regresión logística. Para las variables significativas se estimaron las razones de odds (RO) con sus intervalos del 95% de confianza. En todos los test el nivel de significación empleado fue de 0,05. Se utilizó el software R para el análisis de los datos.

### Aspectos éticos

Este estudio se realizó acorde a las guías de buenas prácticas clínicas (*Good Clinical Practice*, GCP), definidas en la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation*, ICH), y de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, la Ley 3301/09 y los lineamientos del Comité de Ética. Los datos personales se mantuvieron anónimos y protegidos según las normas internacionales y nacionales vigentes para garantizar la confidencialidad, acorde a la Ley de Protección de los Datos Personales N° 25.326/2000. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por un Comité de Ética independiente.

### RESULTADOS

En este análisis se incluyó un total de 1.277 pacientes, 299 (23,4%) cumplieron con la definición de remisión, 162 (12,6%) con LDAS y 816 (63,8%) con control no óptimo de la enfermedad. En la Tabla 1 se observa que los pacientes que no estaban controlados eran más jóvenes y con menor duración de la enfermedad, presentaban mayores índices de actividad y cronicidad, así como mayor utilización de inmunosupresores convencionales y biológicos. Además, eran pacientes con menor nivel de educación y pertenecían a un menor estrato social, con mayor prevalencia de mestizos.

Un total de 201 pacientes cumplía criterios para el potencial uso de belimumab y solo 45/201 (22,3%) lo recibían en esos momentos, representando el 4,3% de la población total. En la Tabla 2 se detalla que la única variable clínica según criterios de SLEDAI que tuvo significancia estadística fue el eritema malar en concordancia con la indicación del belimumab.

En relación al belimumab en el LES refractario, 13 (17,6%) pacientes lo recibieron durante ese período. En la Tabla 3 se muestra que las variables que tuvieron diferencia significativa fueron la historia de hospitalización y la menor utilización de corticoides al momento del ingreso al registro para los pacientes con belimumab.

En la Tabla 4 se describen los pacientes hospitalizados y se observa que pertenecían a un menor estrato social, con menor grado de educación, mayores comorbilidades, mayor duración de la enfermedad y mayor presencia de síndrome antifosfolípido (SAF); asimismo tenían más actividad serológica, pero no clínica, según SLEDAI. Presentaban mayores índices de cronicidad, mayor utilización de corticoides a dosis altas dentro de sus antecedentes como mayor uso de inmunosupresores. No hubo diferencia en relación al empleo de belimumab entre ambos grupos. Las manifestaciones clínicas severas como neurológica, hematológica y renal fueron más comunes en los pacientes hospitalizados.

En relación a los pacientes con infecciones graves, se describe que pertenecían a un menor estrato social, con menor grado de educación y mayores comorbilidades. Al momento de ingresar al registro, presentaban mayores índices de cronicidad, mayor hipocomplementemia, mayor utilización de corticoides a dosis altas y mayor uso de inmunosupresores. No hubo diferencia entre los grupos en relación al empleo del belimumab (Tabla 5).

Las variables asociadas a hospitalizaciones en el análisis multivariado fueron: tratamiento crónico de corticoides (OR 4,6; IC 95% 2,5-8,2), uso de CFC (OR 7,4; IC 95% 2,0-26,9), SAF (OR 2,2; IC 95% 1,3-3,7) y mayor score de daño medido por SLICC (OR 1,1; IC 95% 1,0-1,3). Las variables asociadas a infección graves fueron: uso de mofetil micofenolato (OR 2,1; IC 95% 1,3-3,5), azatioprina (OR 2,0; IC 95% 1,2-3,3), tratamiento crónico de corticoides (OR 2,5; IC 95% 1,1-5,6) y mayor SLICC (OR 1,5; IC 95% 1,3-1,7).

**Tabla 1: Características de los pacientes según el estado del lupus eritematoso sistémico**

	Remisión (N=299)	LDAS (N=162)	Estado no control (N=816)	Valor p	Total (N=1.277)
Edad, mediana [Q1,Q3]	40,5 [30,8, 49,9]	39,7 [30,6, 49,9]	36,3 [28,0, 46,2]	<0,001	37,7 [28,8, 47,7]
Sexo femenino, n(%)	281 (94,0)	154 (95,1)	738 (90,4)	0,044	1173 (91,9)
<b>Etnia, n(%)</b>					
Caucásica	148 (49,5)	90 (55,6)	325 (39,8)	0,004	563 (44,1)
Mestiza	123 (41,1)	57 (35,2)	385 (47,2)		565 (44,2)
Afrolatinoamericana	4 (1,3)	0 (0)	11 (1,3)		15 (1,1)
Amerindia	19 (6,3)	13 (8,0)	83 (10,2)		115 (9,0)
Otras	5 (1,6)	2 (1,2)	12 (1,4)		19 (1,4)
Años de educación, mediana [Q1, Q3]	12,0 [11,0, 15,0]	12,0[10,0, 16,0]	12,0[10,0, 14,3]	0,006	12,0[10,0, 15,0]
<b>Nivel socioeconómico, n(%)</b>					
Alto	3 (1,0)	2 (1,2)	6 (0,7)	<0,001	11 (0,86)
Medio alto	36 (12,0)	24 (14,8)	67 (8,2)		127 (9,9)
Medio	148 (49,5)	74 (45,7)	301 (36,9)		523 (41,0)
Medio bajo	94 (31,4)	54 (33,3)	364 (44,6)		512 (40,1)
Bajo	18 (6,0)	8 (4,9)	78 (9,5)		104 (8,1)
Hospitalización por LES, n(%) <sup>(*18)</sup>	120 (41,0)	63 (39,1)	476 (59,1)	<0,001	659 (52,3)
Infección grave, n(%) <sup>(*60)</sup>	12 (4,4)	13 (8,5)	133 (16,8)	<0,001	158 (13,0)
ANAs, n(%) <sup>(*7)</sup>	282 (94,9)	157 (96,9)	796 (98,2)	0,015	1235 (97,2)
<b>Hipocomplementemia, n(%)<sup>35</sup></b>					
Dentro de los últimos 10 días	0 (0)	58 (36,7)	237 (29,8)	<0,001	295 (23,8)
Duración de la enfermedad, mediana [Q1, Q3] <sup>7</sup>	85,3 [45,4, 145]	89,6 [46,8, 165]	66,8 [22,8, 145]	<0,001	76,4 [30,6, 147]
Retraso en el diagnóstico, mediana [Q1, Q3] <sup>167</sup>	6,1 [2,0, 17,3]	6,0 [2,2, 17,6]	5,1 [2,0, 12,3]	0,277	5,2 [2,0, 14,4]
Índice de Charlson, mediana [Q1, Q3]	1,0 [1,0, 3,0]	1,0 [1,0, 2,7]	1,0 [1,0, 3,0]	0,932	1,0 [1,0, 3,0]
SLICC, mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	0 [0, 1,0]	0 [0, 1,0]	1 [0, 2,0]	<0,001	0 [0, 1,0]
SLEDAI, mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	0 [0, 0]	2,0 [2,0, 4,0]	2 [0, 6,0]	<0,001	2,0 [0, 4,0]
Anti Sm, n(%) <sup>184</sup>	55 (22,4)	42 (29,8)	269 (38,0)	<0,001	366 (33,5)
AM, n(%) <sup>2</sup>	270(90,6)	146(90,1)	708(88,9)	0,523	1124(89,5)
MTX, n(%) <sup>21</sup>	21 (7,0)	10 (6,2)	99 (12,4)	0,013	130 (10,4)
AZA, n(%) <sup>28</sup>	28 (9,4)	19 (11,8)	147 (18,6)	<0,001	194 (15,5)
CFC, n(%) <sup>30</sup>	1 (0,338%)	0 (0%)	50 (6,31%)	<0,001	51 (4,0)
MFM, n(%) <sup>33</sup>	27 (9,1)	10 (6,2)	142 (18,0)	<0,001	179 (14,4)
RTX, n(%) <sup>34</sup>	5 (1,6)	0 (0)	14 (1,7)	0,547	19 (1,5)
BEL, n(%) <sup>48</sup>	9 (3,0)	9 (5,6)	36 (4,6)	0,085	54 (4,3)

Q1, Q3: *cuartil 1, cuartil 3*; AM: *antimaláricos*; MTX: *metotrexato*; MFM: *mofetil micofenolato*; AZA: *azatioprina*; RTX: *rituximab*; CFC: *ciclofosfamida*; BEL: *belimumab*; LDAS: *low disease activity status*; ANA: *anticuerpos antinucleares*; LES: *lupus eritematoso sistémico*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; anti Sm: *anti Smith*.

\* *datos faltantes*.

Tabla 2: Comparación entre aquellos que cumplían criterios de tratamiento con belimumab** y lo recibían en esos momentos vs los que cumplían criterios y no lo recibían				
	No belimumab (N=168)	Actualmente belimumab (N=11)	Valor p	Total (N=179)
<b>SLEDAI</b> , mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	8,0 [6,0, 12,0]	10,0 [6,5, 12,0]	0,919	8,0 [6,0, 12,0]
<b>SLICC</b> , mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	1,0 [0, 2,0]	1,0 [0, 2,0]	0,541	1,0 [0, 2,0]
<b>Dosis máximas de corticoides, n(%)<sup>*10</sup></b>				
Bolos	17 (10,8)	2 (18,2)	0,707	19 (11,2)
≤10 mg/d de prednisona	38 (24,1)	2 (18,2)		40 (23,7)
10-30 mg/d	72 (45,6)	6 (54,5)		78 (46,2)
>30-60 mg/d	31 (19,6)	1 (9,0)		32 (18,9)
<b>Dosis en la última evaluación, n(%)<sup>*26</sup></b>				
≤10 mg/d de prednisona	70 (47,9)	6 (85,7)	0,278	76 (49,7)
10-30 mg/d	52 (35,6)	1 (14,3)		53 (34,6)
30-60 mg/d	22 (15,1)	0 (0)		22 (14,4)
>60 mg/d	2 (1,3)	0 (0)		2 (1,3)
<b>Infección grave, n(%)<sup>*4</sup></b>	24 (14,6)	2 (18,2)	0,669	26 (14,9)
<b>Hospitalización, n(%)<sup>(*)83</sup></b>	88 (52,4)	8 (72,7)	0,318	96 (53,6)
<b>Inmunosupresores, n(%)<sup>(*)6</sup></b>	108 (66,7)	5 (45,5)	0,193	113 (65,3)
<b>Manifestaciones clínicas según SLEDAI, n(%)</b>				
Eritema malar	50 (29,8)	8 (72,7)	0,005	58 (32,4)

Q1, Q3: *cuartil 1, cuartil 3*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

\* *datos faltantes*

\*\* (SLEDAI ≥6 y/o anti ADN positivo y/o hipocomplementemia) a pesar del tratamiento estándar.

Tabla 3: Comparación entre aquellos pacientes con lupus eritematoso sistémico refractario en tratamiento con belimumab vs quienes no lo recibían				
	Belimumab en LES refractario			
	No (N=56)	Actualmente (N=13)	Valor p	Total (N=69)
<b>SLEDAI</b> , Mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	4,0 [0, 8,2]	2,0 [0, 6,0]	0,236	4,0 [0, 8,0]
<b>SLICC</b> , Mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	1,0 [0, 2,0]	1,0 [0, 1,0]	0,267	1,0 [0, 2,0]
<b>Dosis de corticoides en la última evaluación, n(%)<sup>*1</sup></b>				
<10 mg/d de prednisona	2 (3,6)	2 (15,4)	0,018	4 (5,8)
10-30 mg/d	3 (5,4)	3 (23,1)		6 (8,8)
>30-60 mg/d	23 (41,8)	6 (46,2)		29 (42,6)
>60 mg/d	27 (49,1)	2 (15,4)		29 (42,6)
<b>Dosis máximas de corticoides, n(%)<sup>*22</sup></b>				
Bolos IV	13 (34,2)	6 (66,7)	0,341	19 (40,4)
≤10 mg/d de prednisona	17 (44,7)	3 (33,3)		20 (42,6)
10-30 mg/d	6 (15,8)	0 (0)		6 (12,8)
>30-60 mg/d	2 (5,2)	0 (0)		2 (4,2)
<b>Infección grave, n(%)<sup>*3</sup></b>	11 (20,8)	3 (23,1)	1	14 (21,2)
<b>Hospitalización por LES, n(%)<sup>*27</sup></b>	47 (83,9)	7 (53,8)	0,027	54 (78,3)
<b>Inmunosupresores, n(%)<sup>*1</sup></b>	38 (69,1)	6 (46,2)	0,195	44 (64,7)

Q1, Q3: *cuartil 1, cuartil 3*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; LES: *lupus eritematoso sistémico*.

\* *datos faltantes*.

Tabla 4: Características de los pacientes hospitalizados por lupus eritematoso sistémico				
	Hospitalizados (N=659)	No (N=600)	Valor p	Total** (N=1.259)
Edad, mediana [Q1, Q3]	36,0 [27,4, 45,8]	36,9 [30,4, 49,9]	<0,001	37,7 [28,8, 47,7]
Sexo femenino	591 (89,7%)	566 (94,3%)	0,003	1157 (91,9%)
<b>Etnia, n(%)</b>				
Caucásica	281 (42,6)	274 (45,7)	0,223	555 (44,1)
Mestiza	300 (45,5)	260 (43,3)		560 (44,5)
Afrolatinoamericana	9 (1,3)	6 (1,0)		15 (1,1)
Amerindia	63 (9,5)	47 (7,8)		110 (8,7)
Otras	6 (0,91)	13 (2,1)		19 (1,5)
Años de educación, mediana [Q1, Q3]	12,0 [10,0, 14,0]	12,0 [10,0, 15,0]	0,004	12,0 [10,0, 15,0]
<b>Nivel socioeconómico, n(%)</b>				
Alto	6 (0,91)	5 (0,8)	<0,001	11 (0,87)
Medio alto	52 (7,8)	72 (12,0)		124 (9,8)
Medio	243 (36,9)	273 (45,5)		516 (41,0)
Medio bajo	296 (44,9)	209 (34,8)		505 (40,1)
Bajo	62 (9,4)	41 (6,8)		103 (8,18)
SAF, n(%) <sup>62</sup>	85 (13,7)	50 (8,6)	0,007	135 (11,3)
HTA, n(%) <sup>22</sup>	157 (24,4)	111 (18,7)	0,019	268 (21,7)
ACVI, n(%) <sup>34</sup>	157 (24,4)	111 (18,7)	0,019	268 (21,7)
Infección grave, n(%) <sup>50</sup>	125 (19,7)	32 (5,5)	<0,001	157 (13,0)
Serositis, n(%) <sup>23</sup>	245(37,8)	87(14,8)	<0,001	332(26,9)
Compromiso renal, n(%) <sup>8</sup>	386(59,2)	161(26,9)	<0,001	547(43,7)
Compromiso neurológico, n(%) <sup>11</sup>	62(9,5)	21(3,5)	<0,001	83(6,6)
Compromiso hematológico, n(%) <sup>18</sup>	356(55,3)	254(42,5)	<0,001	610(49,2)
<b>Hipocomplementemia, n(%)<sup>(31)</sup></b>				
Sí, hace >10 días	428 (66,3)	313 (53,8)	<0,001	741 (60,3)
Sí, dentro de los últimos 10 días	156 (24,1)	137 (23,5)		293 (23,9)
Duración de la enfermedad, mediana en meses [Q1, Q3]	78,8 [31,5, 160]	69,1 [29,0, 135]	0,022	76,1 [30,5, 146]
Retraso diagnóstico, mediana en meses [Q1, Q3] <sup>161</sup>	5,0 [1,9, 12,2]	6,3 [3,0, 16,4]	<0,001	5,2 [2,0, 14,2]
Índice de charlson, mediana [Q1, Q3]	1,0 [1,0, 3,0]	1,0 [1,0, 3,0]	0,288	1,0 [1,0, 3,0]
SLICC, mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	1,0 [0, 2,0]	0 [0, 1,0]	<0,001	1,0 [0, 1,0]
SLEDAI, mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	2,0 [0, 4,0]	2,0 [0, 4,0]	0,479	2,0 [0, 4,0]
anti Sm, n(%) <sup>178</sup>	217 (38,2)	146 (28,5)	<0,001	363 (33,6)
aCL IgG, n(%) <sup>182</sup>	125 (22,4)	91 (17,6)	0,059	216 (20,1)
aCL IgM, n(%) <sup>184</sup>	123 (22,0)	84 (16,3)	0,021	207 (19,3)
AM, n(%) <sup>21</sup>	575(89,0)	533(90,0)	0,623	1108(89,5)
AL, n(%) <sup>253</sup>	91 (17,5)	76 (15,6)	0,461	167 (16,6)
MTX, n(%) <sup>21</sup>	42 (6,50)	87 (14,7)	<0,001	129 (10,4)
AZA, n(%) <sup>28</sup>	125 (19,4)	65 (11,1)	<0,001	190 (15,4)
CFC, n(%) <sup>29</sup>	47 (7,3)	4 (0,6)	<0,001	51 (4,1)
MFM, n(%) <sup>33</sup>	130 (20,3)	48 (8,1)	<0,001	178 (14,5)
IgIV, n(%) <sup>41</sup>	36 (5,6)	2 (0,3)	<0,001	38 (3,1)
RTX, n(%) <sup>34</sup>	16 (2,5)	3 (0,5)	<0,001	19 (1,5)
BEL, n(%) <sup>47</sup>	25 (3,9)	28 (4,8)	0,484	53 (4,3)
AAS, n(%) <sup>99</sup>	113 (18,7)	83 (15,0)	0,018	196 (16,9)
ACO, n(%) <sup>38</sup>	57 (8,8)	27 (4,6)	0,003	84 (6,8)

**Tabla 4: Características de los pacientes hospitalizados por lupus eritematoso sistémico**

	Hospitalizados (N=659)	No (N=600)	Valor p	Total** (N=1.259)
Cumple criterio para BEL, n(%)	108 (16,4)	90 (15,0)	0,550	198 (15,7)
<b>Dosis máximas de corticoides, n(%)<sup>*117</sup></b>				
Bolos IV	19 (3,0)	180 (34,5)	<0,001	199 (17,4)
≤10 mg/d	72 (11,6)	160 (30,7)		232 (20,3)
10-30 mg/d	287 (46,2)	138 (26,5)		425 (37,2)
>30-60 mg/d	243 (39,1)	43 (8,25)		286 (25,0)
<b>Estado de la enfermedad, n(%)</b>				
Remisión	120 (18,2)	173 (28,8)	<0,001	293 (23,3)
LDAS	63 (9,5)	98 (16,3)		161 (12,8)
No control	476 (72,2)	329 (54,8)		805 (63,9)

Q1-Q3: *cuartil 1, cuartil 3*; AM: *antimaláricos*; MTX: *metotrexato*; MFM: *mofetil micofenolato*; AZA: *azatioprina*; RTX: *rituximab*; BEL: *belimumab*; AAS: *aspirina*; ACO: *anticoagulantes orales*; Igiv: *gammaglobulinas*; CFC: *ciclofosfamida*; LDAS: *low disease activity status*; SAF: *síndrome antifosfolípido*; HTA: *hipertensión arterial*; ACVI: *accidente cerebrovascular isquémico*; aCL: *anticuerpos anticardiolipinas*; AL: *anticoagulante lúpico*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; LDAS: *low disease activity status*; anti Sm: *anti Smith*.

\* *datos faltantes*.

\*\* *la n se modificó por los datos faltantes*.

**Tabla 5: Características de los pacientes con infección grave**

	Infección grave (N=158)	No (N=1.059)	Valor p	Total <sup>(*)</sup> (N=1.217)
Edad, mediana [Q1, Q3]	35,3 [27,9, 45,8]	38,1 [28,8, 48,2]	0,12	37,7 [28,6, 47,6]
Sexo femenino	140 (88,6)	978 (92,4)	0,147	1118 (91,9)
<b>Etnia, n(%)</b>				
Caucásica	59 (37,3)	474 (44,8)	0,242	533 (43,8)
Mestiza	81 (51,3)	457 (43,2)		538 (44,2)
Afrolatinoamericana	1 (0,6)	14 (1,3)		15 (1,2)
Amerindia	16 (10,1)	96 (9,0)		112 (9,2)
Otras	1 (0,6)	18 (1,7)		19 (1,5)
Años de educación, mediana [Q1, Q3]	12,0 [8,0, 12,8]	12,0 [10,0, 15,0]	<0,001	12,0 [10,0, 15,0]
<b>Nivel socioeconómico, n(%)</b>				
Alto	1 (0,63)	9 (0,8)	<0,001	10 (0,8)
Medio alto	8 (5,0)	102 (9,6)		110 (9,0)
Medio	48 (30,4)	450 (42,5)		498 (40,9)
Medio baj	76 (48,1)	422 (39,8)		498 (40,9)
Bajo	25 (15,8)	76 (7,1)		101 (8,3)
Dislipemia, n(%) <sup>*124</sup>	38 (26,4)	186 (19,6)	0,076	224 (20,5)
HTA, n(%) <sup>*21</sup>	53 (34,0)	208 (20,0)	<0,001	261 (21,8)
ICC, n(%) <sup>*32</sup>	7 (4,5)	15 (1,4)	0,017	22 (1,8)
ACVI, n(%) <sup>*29</sup>	4 (2,5)	9 (0,8)	0,080	13 (1,0)
Hospitalización, n(%) <sup>*550</sup>	158 (100)	509 (48,1)	<0,001	667 (54,8)
<b>Hipocomplementemia, n(%)<sup>*228</sup></b>				
Nunca	11 (7,0)	172 (16,7)	0,005	183 (15,4)
Sí, hace >10 días	107 (68,2)	607 (59,0)		714 (60,3)
Sí, dentro de los últimos 10 días	39 (24,8)	249 (24,2)		288 (24,3)

Tabla 5: Características de los pacientes con infección grave				
	Infección grave (N=158)	No (N=1.059)	Valor p	Total <sup>(**)</sup> (N=1.217)
Duración de la enfermedad mediana [Q1, Q3] meses,	91,2 [36,8, 183]	70,4 [29,2, 140]	0,007	73,7 [29,9, 146]
Retraso en el diagnóstico, mediana [Q1, Q3] meses <sup>(**160)</sup>	5,0 [2,0, 12,2]	5,1 [2,0, 14,5]	0,397	5,1 [2,0, 13,7]
Índice charlson, Mediana [Q1, Q3]	2,0 [0, 3,0]	1,0 [0, 3,0]	0,005	1,0 [0, 3,0]
SLICC, Mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	1,0 [0, 3,0]	0 [0, 1,0]	<0,001	1,0 [0, 1,0]
SLEDAI, Mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	2,0 [0, 5,0]	2,0 [0, 4,0]	0,308	2,0 [0, 4,0]
anti Sm, n(%) <sup>*177</sup>	55 (40,4)	303 (33,5)	0,137	358 (34,4)
AM, n(%) <sup>*21</sup>	134(85,9)	938(90,2)	0,104	1072(89,6)
MTX, n(%) <sup>*21</sup>	9 (5,7)	117 (11,3)	0,015	126 (10,5)
AZA, n(%) <sup>*27</sup>	35 (22,3)	155 (15,0)	<0,001	190 (16,0)
CFC, n(%) <sup>*30</sup>	11 (7,0)	38 (3,6)	<0,001	49 (4,1)
MFM, n(%) <sup>*32</sup>	125 (19,4)	65 (11,1)	<0,001	190 (15,4)
Igiv, n(%) <sup>*40</sup>	12 (7,6)	23 (2,2)	0,001	35 (2,9)
Igiv, n(%) <sup>*41</sup>	36 (5,6)	2 (0,3)	<0,001	38 (3,1)
RTX, n(%) <sup>*34</sup>	5 (3,1)	13 (1,2)	0,014	18 (1,5)
BEL, n(%) <sup>*47</sup>	5 (3,2)	47 (4,6)	0,449	52 (4,4)
Cumple criterios para la administración de BEL	29 (18,4)	168 (15,9)	0,498	197 (16,2)
<b>Dosis máximas de corticoides, n(%)<sup>*113</sup></b>				
Bolos IV	9 (5,9)	184 (19,3)	<0,001	193 (17,5)
≤10 mg/d	16 (10,6)	209 (21,9)		225 (20,4)
10-30 mg/d	75 (49,7)	339 (35,6)		414 (37,5)
>30-60 mg/d	51 (33,8)	221 (23,2)		272 (24,6)
<b>Estado de la enfermedad, n(%)</b>				
Remisión	12 (7,5)	261 (24,6)	<0,001	273 (22,4)
LDAS	13 (8,2)	140 (13,2)		153 (12,6)
No control	133 (84,2)	658 (62,1)		791 (65,0)

Q1-Q3: *quartil 1, quartil 3*; AM: *antimaláricos*; MTX: *metotrexato*; MFM: *mofetil micofenolato*; AZA: *azatioprina*; RTX: *rituximab*; Igiv: *gammaglobulinas*; CFC: *ciclofosfamida*; BEL: *belimumab*; LDAS: *low disease activity status*; HTA: *hipertensión arterial*; ICC: *insuficiencia cardíaca*; ACVI: *accidente cerebrovascular isquémico*; anti Sm: *anti Smith*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

\* datos faltantes.

\*\* la n se modificó por los datos faltantes.

## DISCUSIÓN

Este trabajo describe la distribución de los pacientes lúpicos en Argentina según el estado de la enfermedad, siendo similar a otras cohortes, por ejemplo, la del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), a pesar de las diferencias en las categorías utilizadas<sup>4,22-25</sup>. La definición presentada se centró en el valor del SLEDAI y en el empleo de los corticoides, independientemente del uso de los inmunosupresores. Esta decisión arbitraria de los autores se fundó en el diseño de la cohorte y las variables

para categorizar el uso diario de corticoides. Al intentar comparar nuestros resultados con otras cohortes con diferentes definiciones, la remisión sin tratamiento fue similar a la observada en este trabajo, alrededor del 15-20%<sup>4,22-24</sup>.

En relación a la LDAS, también fue similar a la cohorte de GLADEL y la del *Lupus Clinical Trials Consortium (LCTC)*<sup>21,23</sup>. En concordancia con otros estudios, los pacientes que estaban en remisión y LDAS presentaron menores índices de actividad de cronicidad y menor necesidad de tratamientos inmunosupresores. Estos

datos son comparables a las cohortes Italiana, Holandesa y Canadiense<sup>23,24,26,27</sup>. De manera opuesta, los pacientes categorizados como no controlados eran más jóvenes, con diagnóstico más reciente, más índice de hospitalizaciones e infecciones graves. Además, pertenecían a un menor estrato social, con menor grado de educación y mayor prevalencia de mestizos. Estos hallazgos exponen otros factores asociados a la falta de control del LES, como sociales, económicos y educativos, lo cual revela problemas más profundos, como la desigualdad e inequidad en salud<sup>27-29</sup>.

En relación al belimumab, solo un tercio de la población con potencial criterio de uso estaba en tratamiento en ese período. A pesar de la definición utilizada en este trabajo, la cual no tuvo en cuenta la manifestación clínica de los pacientes durante el tiempo del empleo del belimumab, los principales motivos pueden deberse a la falta de acceso a tratamientos de alto costo por una gran parte de la población que se atiende en centros de atención pública y al momento de la recolección de los datos, muy cercano al inicio de la comercialización del medicamento en Argentina. No hubo diferencias entre los grupos analizados en relación al uso de belimumab. En contrapartida a lo descrito en estudios de la vida real, incluso realizados en Argentina, se observó que los pacientes en tratamiento con belimumab presentaron menores índices de actividad, menos brotes de la enfermedad, menor utilización de recursos de salud y menor necesidad de corticoides<sup>14,30-33</sup>. Las diferencias detectadas con estos estudios pueden deberse al bajo número de pacientes incluidos en el presente estudio. El uso del belimumab en el LES refractario se asoció a menos hospitalizaciones y menor empleo de corticoides.

Los pacientes hospitalizados por su enfermedad representaron más del 50%, dato similar a otros trabajos<sup>34-38</sup>. Pertenecían a un menor estrato social, con menor nivel de educación, mayores comorbilidades y mayor duración de la enfermedad. Presentaban mayor actividad según SLEDAI y estaban categorizados dentro del grupo de no control. Tenían mayores índices de cronicidad y mayor utilización de corticoides a dosis altas e inmunosupresores. En concordancia con otros estudios, las variables asociadas en el análisis multivariado fueron: tratamiento crónico de corticoides, uso de ciclofosfamida y mayor SLICC<sup>33,35,38,39</sup>.

Las infecciones graves se reflejaron en el 13,9% del total de la población, valores similares a los publicados por otros autores<sup>34,40,41</sup>. De manera similar a lo observado en pacientes hospitalizados, estos pertenecían a un menor estrato social, con menor grado de educación y mayores comorbilidades. Presentaban mayores índices de cronicidad, mayor hipocomplementemia, mayor utilización de corticoides a dosis altas y mayor uso de inmunosupresores, sin diferencias en relación de belimumab. Varios trabajos de la vida real informaron menor empleo de los recursos de salud, menos hospitalizaciones debidas al lupus y visitas al departamento de urgencia asociadas al uso de belimumab<sup>15,32,42,43</sup>. Estos hallazgos no pudieron demostrarse en el presente estudio debido probablemente al bajo número de pacientes en tratamiento con belimumab. Las variables que se mantuvieron en el análisis multivariado fueron el uso de mofetil micofenolato, azatioprina, tratamiento crónico de corticoides y mayor SLICC, similar a lo publicado en otros estudios<sup>40,41,44-46</sup>.

En contrapartida a otros autores<sup>22,41,47-49</sup>, en el presente trabajo no se encontró diferencia con el uso de antimaláricos, ni pudo demostrarse su efecto beneficioso porque su empleo en este grupo de pacientes representó más del 90%.

Dentro de las principales limitaciones de este trabajo se mencionan: el bajo número de pacientes en tratamiento con belimumab, la recolección de datos de manera retrospectiva y la ausencia de registro de dosis menores a 10 mg/día de corticoides, lo que condicionó las definiciones utilizadas en la construcción de los grupos, los datos faltantes y la falta de seguimiento de los pacientes para estimar otros datos de la seguridad del belimumab.

Dentro de las fortalezas, es importante remarcar que es el primer estudio de estas características que incluyó una gran cantidad de pacientes argentinos con LES, con buena representatividad geográfica.

## CONCLUSIONES

Este trabajo refleja la complejidad del manejo de los pacientes lúpicos y permite visualizar aspectos estructurales, como la desigualdad o inequidad en salud. La opción de nuevos tratamientos aprobados para el LES, como el caso del belimumab, podría resultar beneficiosa en pacientes seleccionados.



## Agradecimientos

A la Universidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR) por la ayuda metodológica, y en particular a Karen Roberts por el apoyo en el análisis estadístico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mucke J, Fischer-Betz R, Schneider M. State of the art: systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatologie* 2019;78(6):500-510.
2. Mok CC. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Are we there yet? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(5).
3. Morand EF, Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(3):342-350.
4. Golder V, Tsang-A-Sjoe MWP. Treatment targets in SLE: Remission and low disease activity state. *Rheumatol (United Kingdom)* 2020;59.
5. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (United Kingdom)* 2020;59(Suppl5):v69-v81.
6. Doria A, Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Punzi L. Optimizing outcome in SLE: Treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):770-7.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-745.
8. Morand E, Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim H, Louthrenoo W, et al. Comparison of effects of DORIS remission and lupus low disease activity state (LLDAS) on disease outcomes in a multinational prospective study. *Resumen del International Congress on Systemic Lupus Erythematosus (LUPUS 2019)*, San Francisco, California, United States of America.
9. Van Vollenhoven R, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand EF, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med* 2021 Nov;8(1):e000538.
10. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 76(3):554-61.
11. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009;119(5).
12. Harvey PR, Gordon C. B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: Successes and challenges. *BioDrugs* 2013;27(2).
13. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63(12).
14. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: High disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8).
15. Babini A, Cappuccio AM, Caprarulo C, Casado G, Eimon A, Figueredo H, et al. Evaluation of belimumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus in a clinical practice setting: Results from a 24-month OBSERVE study in Argentina. *Lupus* 2020;29(11).
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
17. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
18. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. BLISS-76 Study Group. A phase iii, randomized, placebocontrolled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
19. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-40.
20. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibanez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(9):1955-9.
21. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47(11).
22. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, Gómez-Puerta, AJ, et al. Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus: data from a multi-ethnic, multinational Latin-American Lupus Cohort. *J rheumatol* 2019;46(10).
23. Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2017;69(7).
24. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A, et al. Prolonged remission in caucasian patients with SLE: Prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12).
25. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Drenkard C, Sarano J, et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis* 76(12):2071-4.
26. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, Papneja A, Gladman DD. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41(9).
27. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM, Heslinga M, Voskuyl AE. Both prolonged remission and lupus low disease activity state are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(1).
28. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Andrade R, McGwin G, Vilá LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007;57(4).
29. Sandhu VK, Teh P, Zakhary B, Liu J. The Southern California Lupus Registry: I. Baseline characteristics of lupus patients in uncharted territory. *Lupus* 2020;29(10).

30. Parodis I, Johansson P, Gómez A, Soukka S, Emamikia S, Chatzidionysiou K. Predictors of low disease activity and clinical remission following belimumab treatment in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)* 2019;58(12).
31. Bruce IN, Urowitz M, Van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus* 2016;25(7).
32. Collins CE, Cortes-Hernández J, García MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: oooled analysis of multi-country data from the OBServe Studies. *Rheumatol Ther* 2020;7(4).
33. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBServe Canada Study. *Rheumatol Int* 2017;37(6).
34. Liang H, Pan HF, Tao JH, Ye DQ. Causes and factors associated with frequent hospitalization in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: An ambispective cohort study. *Med Sci Monit* 2019;25.
35. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: A prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1992;19(10).
36. Lee JW, Park DJ, Kang JH, Choi SE, Yim YR, Kim JE, et al. The rate of and risk factors for frequent hospitalization in systemic lupus erythematosus: Results from the Korean lupus network registry. *Lupus* 2016;25(13).
37. Gu K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus in an Academic Health Science Center. *J Rheumatol* 2017;44(8).
38. Busch RW, Kay SD, Voss A. Hospitalizations among Danish SLE patients: a prospective study on incidence, causes of admission and risk factors in a population-based cohort. *Lupus* 2018;27(1).
39. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005;14(11):890-5.
40. González-Echavarrí C, Capdevila O, Espinosa G, Suárez S, Marín-Ballvé A, González-León R, et al. Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELES cohort. *Lupus* 2018;27(14).
41. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus* 28(9):1101-10.
42. Cortés J, Andreu JL, Calvo J, García-Aparicio AM, Coronell CG, Díaz-Cerezo S. Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings (observe study) In Spain: Health Resource Utilization and Labour Absenteeism. *Value Heal* 2014;17(7).
43. Cortes J, Marras C, Andreu JL, Calvo-Alen J, García-Aparicio AM, Álvarez Diez E, et al. Evolution of patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings. 2014 ACR/ARHP Annu Meet. 2014.
44. Feldman CH, Marty FM, Winkelmayer WC, Guan H, Franklin JM, Solomon DH, et al. Comparative rates of serious infections among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive medications. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(2).
45. Simard J, Rossides M, Arkema E. S5D:6 Serious infection rates in systemic lupus erythematosus: a swedish population-based assessment. *Lupus Science & Medicine* 2018;5.
46. Simard JF, Rossides M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Arkema E V. Infection hospitalisation in systemic lupus in Sweden. *Lupus Sci Med* 2021;8(1).
47. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Hachuel L, Boggio G, Wojdyla D, Pascual-Ramos V, et al. Anti-malarials exert a protective effect while Mestizo patients are at increased risk of developing SLE renal disease: data from a Latin-American cohort. *Rheumatol* 2012;51(7):1293-8.
48. Prata AR, Luís M, Assunção H, da Silva JAP, Inês LS. Anti-malarial treatment and minimizing prednisolone are associated with lower risk of infection in SLE: a 24-month prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2021.
49. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(5).

## Artículo original

### Disfunción sexual en mujeres con esclerosis sistémica

#### *Sexual dysfunction in women with systemic sclerosis*

Marina Soledad Dalpiaz<sup>1</sup>, Juan Manuel Argüello<sup>1</sup>, María Florencia Rodríguez<sup>1</sup>, Marta Norma Mamani<sup>1</sup>, Anastasia Secco<sup>1</sup>, María Natalia Tamborenea<sup>1</sup>, Eduardo Mario Kerzberg<sup>2</sup>, Sandra Fabiana Montoya<sup>2</sup>, Carolina Aimó<sup>2</sup>, Fernando Manuel Villalobos<sup>2</sup>, Eliana Rebeca Serrano<sup>3</sup>, María Elena Crespo Espíndola<sup>4</sup>, Ana Lía Gervilla Galán<sup>5</sup>, Andrea Marisol Flores<sup>6</sup>

#### RESUMEN

**Palabras clave:** esclerodermia sistémica; esclerosis sistémica; actividad sexual; conducta sexual; disfunción sexual fisiológica; sexualidad; mujeres.

**Introducción:** la disfunción sexual (DS) es común entre las mujeres con enfermedades crónicas, incluyendo esclerosis sistémica (ES). Se ha asociado con características como la duración de la enfermedad, dolor, disminución de la actividad funcional, entre otras. Desde nuestro conocimiento, aún no contamos con datos locales.

**Objetivos:** evaluar la frecuencia de DS en mujeres con ES; describir las características sociodemográficas, clínicas y psicológicas asociadas con la DS en mujeres con ES.

**Materiales y métodos:** estudio observacional, analítico y de corte transversal. Se incluyeron mujeres de entre 20 y 59 años con diagnóstico de ES, según los criterios de clasificación del *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (ACR/EULAR 2013). Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas no controladas, otras patologías reumatológicas autoinmunes, e inactividad sexual o patología genitourinaria no relacionadas a ES en las últimas 4 semanas. La DS se evaluó con la versión en español del cuestionario índice de función sexual femenina (*Female sexual function index*, FSFI).

**Resultados:** se incluyeron 56 pacientes. El 78,57% presentó DS y 19,64% era sexualmente inactiva debido a la enfermedad. Escala visual análoga (EVA) de fatiga (coeficiente  $\beta$ : -0,08, IC 95%: -0,14 a -0,02;  $p < 0,01$ ), edad (coeficiente  $\beta$ : -0,23, IC 95%: -0,40 a -0,05;  $p = 0,01$ ) y fibromialgia (coeficiente  $\beta$ : -11,90, IC 95%: -17,98 a -5,82;  $p < 0,01$ ) mostraron una asociación significativa e independiente con DS en el análisis multivariado.

**Conclusiones:** la DS es frecuente entre las mujeres con ES, y las pacientes más jóvenes, sin fibromialgia y con menor fatiga presentaron una mejor funcionalidad sexual.

## ABSTRACT

**Key words:** systemic scleroderma; systemic sclerosis; sexual activity; sexual behavior; physiological sexual dysfunction; sexuality, women.

- <sup>1</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>2</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>3</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>4</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina
- <sup>5</sup> Servicio de Reumatología, Hospital San Roque, San Salvador de Jujuy, Jujuy, Argentina
- <sup>6</sup> Servicio de Reumatología, Hospital José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Contacto de la autora:** Marina Soledad Dalpiaz

E-mail: [marinasdalpiaz@gmail.com](mailto:marinasdalpiaz@gmail.com)

Fecha de trabajo recibido: 17/01/22

Fecha de trabajo aceptado: 22/02/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

**Introduction:** sexual impairment (SI) is common among women with chronic diseases, including systemic sclerosis (SSc). It has been associated with characteristics such as the duration of the disease, pain, decreased functional activity, among others. To the best of our knowledge, we still do not have local data.

**Objectives:** to evaluate the frequency of SI in women with SSc. To describe the sociodemographic characteristics, disease itself and psychological items associated with SI in women with SSc.

**Materials and methods:** observational, analytical, cross-sectional study. We included women between 20 and 59 years diagnosed with SSc according to 2013 classification criteria ACR/EULAR. We excluded patients with uncontrolled chronic diseases or other autoimmune rheumatologic diseases and patients who, in the last 4 weeks, had dyspareunia or were sexually inactive due to causes not attributable to their disease. SI was assessed using the Spanish version of female sexual function index questionnaire (FSFI).

**Results:** 56 patients were included. 78.57% presented SI and 19.64% of them were sexually inactive patients due to the disease. Fatigue VAS ( $\beta$  coefficient: -0.08, CI 95%: -0.14 to -0.02;  $p < 0.01$ ), age ( $\beta$  coefficient: -0.23, CI 95%: -0.40 to -0.05;  $p = 0.01$ ) and fibromyalgia ( $\beta$  coefficient: -11.90, CI 95%: -17.98 to -5.82;  $p < 0.01$ ) showed significant and independent association with SI in the multivariate analysis.

**Conclusions:** SI is frequent among women with SSc, and younger patients, without fibromyalgia and with less fatigue have better sexual function.

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por alteraciones microvasculares, inflamación perivascular y acumulación excesiva de colágeno, que causa fibrosis en la piel y en los órganos internos. Las complicaciones por afectación de órganos reducen tanto la calidad de vida como la sobrevivencia global<sup>1</sup>. Aproximadamente el 80% de los pacientes con ES es mujer, con un rango de edad de inicio de la enfermedad entre los 30-60 años<sup>2</sup>.

La disfunción sexual (DS) es común entre las mujeres con enfermedades crónicas<sup>3</sup>, incluyendo ES<sup>4-9</sup>. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), las disfunciones sexuales son un grupo de trastornos heterogéneos, típicamente caracterizados por una alteración clínicamente significativa de la capacidad de la persona para responder sexualmente o para experimentar placer sexual<sup>11</sup>. La sexualidad es un aspecto importante de la calidad de vida que, a menudo, se descuida en los estudios de investigación. En la práctica clínica habitual, se suele focalizar en la fertilidad, el embarazo o la anticoncepción<sup>8-10,12</sup>.

Existen estudios sobre la funcionalidad sexual de las mujeres con ES que concluyeron que es común en base a la frecuencia de los problemas reportados<sup>4,12</sup>, comparaciones con la población general<sup>5,6,9</sup> y comparaciones con mujeres con otras enfermedades crónicas<sup>8</sup>. Entre los problemas más comunes se mencionan: sequedad vaginal, relaciones sexuales dolorosas y disminución de la frecuencia e intensidad de los orgasmos<sup>4,9</sup>. La DS se ha asociado con la duración de la enfermedad y problemas maritales<sup>5</sup>. También el endurecimiento de la piel, debilidad muscular, dolor

en las articulaciones, deformidad y disminución de la actividad funcional pueden tener un impacto negativo en la sexualidad femenina y en el funcionamiento sexual<sup>7,8,10</sup>.

Sin embargo, los estudios existentes han sido limitados por diferentes motivos: el uso de herramientas no validadas para evaluar el deterioro y los trastornos de la función sexual<sup>4,12</sup>, no distinguir explícitamente entre inactividad sexual y DS<sup>13-16</sup>, y el pequeño tamaño muestral<sup>4-6,8,12</sup>. Por otro lado, no hemos encontrado estudios en nuestro país que evaluaran el impacto de la ES en la funcionalidad sexual.

## OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia de pacientes mujeres con ES y DS.
- Establecer si la prevalencia de esclerodermia difusa, úlceras digitales, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar (HTP), anemia, discapacidad funcional, disnea moderada a severa, artritis, miositis, reflujo gastroesofágico e insatisfacción con respecto a la imagen corporal es mayor en pacientes con ES y DS, que en aquellas sin DS asociada.
- Verificar si el promedio del grado de compromiso de esclerosis de la piel, tiempo de evolución de la enfermedad, grado de fenómeno de Raynaud, dolor, fatiga, disnea, discapacidad funcional, ansiedad y depresión es mayor en pacientes con ES y DS, que en aquellas sin DS asociada.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, retrospectivo y de corte transversal, realizado entre diciembre de 2016 y agosto de 2018. Se incluyeron mujeres de entre 20 y 59 años con diagnóstico de ES, según los criterios de clasificación del *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (ACR/EULAR 2013)<sup>17</sup>, de seis centros públicos de Reumatología de Argentina, participantes de la "Jornada multidisciplinaria de detección precoz de la esclerodermia" (Hospital Bernardino Rivadavia, 6 de julio de 2018) e integrantes de la Asociación Argentina de Esclerodermia y Raynaud. La elección del grupo etario correspondió a la edad de la población en la que se llevó a cabo la validación del cuestionario *Female sexual function index* (FSFI) empleado en este trabajo, el cual se diseñó para evaluar la funcionalidad sexual femenina<sup>18</sup>.

Se excluyeron pacientes con otras enfermedades crónicas no controladas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, vasculopatía periférica, entre otras) o con otras patologías reumatológicas autoinmunes asociadas (por ejemplo, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, miopatías inflamatorias, síndrome de Sjögren, entre otras). Tampoco se incluyeron a quienes en las últimas 4 semanas hayan referido inactividad sexual por causas no relacionadas a ES (por ejemplo, discrepancias con su pareja en el deseo de tener actividad sexual o convicciones religiosas o culturales) o manifestado patología genitourinaria no atribuible a la ES por considerarse posible causa de dispareunia (lesiones de piel y/o mucosas del área genital, infecciones urogenital, tumores pélvicos, endometriosis, entre otras).

El estudio se realizó de acuerdo a la regulación vigente para estudios observacionales y fue aprobado por los Comité de Ética institucionales; todos los pacientes debieron dar su consentimiento informado por escrito para participar del estudio.

Se tuvieron en cuenta variables demográficas y de tratamiento. La DS se evaluó con la versión en español del cuestionario autorreportado FSFI<sup>18</sup>, el cual fue validado en mujeres de América Latina con edades de entre 20 y 59 años, y tiene en cuenta las últimas 4 semanas.

El cuestionario FSFI consta de 19 preguntas organizadas en seis dominios (deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor). Las respuestas se puntúan del 0 al 5. Primero se obtiene el puntaje de cada dominio sumando el valor de cada pregunta perteneciente al mismo dominio y luego multiplicándolo por el factor correspondiente. Por último, al sumar los puntajes de cada uno de los seis dominios, se logra el puntaje final. El mismo va de 2 a 36. Puntajes totales o subescalas con mayor puntuación indican una mejor funcionalidad sexual<sup>19</sup>. Se estableció como criterio de DS el punto de corte de 26,55<sup>20</sup>.

Se evaluaron las siguientes características clínicas: el grado de esclerosis de la piel (mediante el score de Rodnan modificado)<sup>21</sup>, la clasificación de la enfermedad en ES limitada o difusa (según los subgrupos clínicos definidos por LeRoy et al. en 1988)<sup>22</sup>, el tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la evaluación (definido como el tiempo transcurrido en años desde la primera manifestación, distinta al fenómeno de

Raynaud, y constatada por un médico hasta el momento de la participación en este trabajo), la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (mediante tomografía de tórax y/o examen funcional respiratorio realizados en cualquier momento durante el curso de su enfermedad) y HTP (definida por una presión sistólica de la arteria pulmonar -PSAP- hallada por ecocardiograma, mayor o igual a 40 mmHg, o mediante cateterismo cardíaco resultando en una presión media de la arteria pulmonar mayor a 25 mmHg en reposo o mayor a 30 mmHg en actividad<sup>23</sup>), el grado de discapacidad funcional (mediante la versión argentina del *Health Assessment Questionnaire*, HAQ-A)<sup>24</sup>, el nivel de satisfacción respecto de la imagen corporal (referido por la paciente como “muy satisfecha”, “medianamente satisfecha” o “insatisfecha”), ansiedad y depresión (mediante las subescalas correspondientes del cuestionario autorreportado *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), versión en español<sup>25</sup>.

Teniendo en cuenta las últimas 4 semanas, se evaluó la presencia de: úlceras digitales y el número de dedos comprometidos (incluyendo también necrosis digital, autoamputación y amputación quirúrgica constatadas por un médico), reflujo gastroesofágico (referido por la paciente), artritis (constatada por un médico), miositis (definida por la presencia de debilidad muscular, constatada por un médico, asociada a enzimas musculares elevadas, ya sea creatina-fosfoquinasa -CPK por sus siglas en inglés- o aldolasa) y anemia de trastornos crónicos (definida por hemoglobina menor a 12 g/dl y sin otra causa que la explique). Considerando el mismo período de tiempo, también se evaluó el grado de: fenómeno de Raynaud, dolor y fatiga (estos tres mediante escala visual análoga -EVA- del paciente de 0 a 100 mm, siendo 0 ausencia de fenómeno de Raynaud y 100 el máximo de severidad del mismo) y de disnea (atribuible la misma a EPI, compromiso cardíaco y/o HTP secundaria a la enfermedad, según la clasificación de la *New York Heart Association*, NYHA)<sup>26,27</sup>.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables a controlar: consumo de alcohol (a través de preguntas extraídas del método progresivo de la Organización Mundial de la Salud -OMS- para la vigilancia de los factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles, *STEPwise approach to noncommunicable disease risk fac-*

*tor surveillance*, STEP)<sup>28</sup>, tabaquismo (mediante el número de paquetes/año, definido como la “cantidad de cigarrillos diarios por la cantidad de años de consumo/20 cigarrillos”), consumo de otras sustancias ilegales estimulantes (como anfetamina, cocaína, heroína, 3,4-metilendioximetanfetamina), fibromialgia (según criterios clasificatorios ACR 1990)<sup>29</sup>, osteoartritis sintomática de rodilla, manos y/o cadera (de acuerdo a la definición por EULAR, consistente en la presencia de dolor, rigidez matinal de corta duración y limitación funcional, asociados a crepitación, movimiento restringido y tumefacción ósea, sin requerimiento de imágenes)<sup>30-32</sup>, antecedente de hipertensión arterial (HTA) (según la definición de OMS en conjunto con la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial para adultos de 18 años o mayores, considerando como tensión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg, sin tomar antihipertensivos ni padecer enfermedad aguda, basada en el promedio de dos o más lecturas efectuadas en dos o más visitas luego de la primera entrevista)<sup>33</sup>, y medicación que afecte funcionalidad sexual, incluida medicación cardiovascular (betabloqueantes, diuréticos), gastrointestinal (antiulcerosos, antiácidos, antiespasmódicos), opioides (metadona, tramadol), hormonal (terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos orales), inmunosupresores, glucocorticoides, psicofármacos (litio, antipsicóticos típicos y atípicos, antidepresivos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa, tricíclicos, y ansiolíticos como las benzodiazepinas), antihistamínicos (H1) (clorfeniramina, difenhidramina) y antiepilépticos (carbamazepina, gabapentina).

### Análisis estadístico

Dado que en la bibliografía se reportó un 60% de DS en pacientes con esclerodermia sexualmente activas<sup>9,34,35</sup>, y que nuestra hipótesis planteó que la frecuencia fue mayor (80%), considerando un poder del 90% y un nivel de significancia del 5%, se necesitó un tamaño muestral de 55 pacientes.

Para la estadística descriptiva se calculó la proporción de pacientes con DS. Las variables continuas se reportaron como media y desvío estándar (DE) o mediana, y rango intercuartílico

(RIC), según distribución y tamaño muestral.

Para evaluar las diferencias entre los pacientes con y sin DS, se emplearon para las variables categóricas test exacto de Fisher o Chi cuadrado según tabla esperada de distribución de frecuencia. Para las variables continuas, T test o Mann Whitney según distribución y tamaño muestral.

Se elaboró un modelo de regresión logística tomando como variable dependiente la DS. Se incluyeron todas aquellas variables que hayan mostrado una p menor o igual a 0,2 en el análisis univariado. En el modelo final quedaron las variables que demostraron una asociación significativa con la presencia de DS y/o variable a controlar. Se evaluó la linealidad de las variables continuas incluidas en el análisis multivariado.

## RESULTADOS

Se reclutaron 70 pacientes. Se excluyeron 14: una paciente por presentar prolapso uterino y 13 por referir inactividad sexual en las 4 semanas previas por cuestiones no relacionadas con la ES. Finalmente, para el análisis, se incluyeron 56 pacientes.

Las características sociodemográficas se describen en la Tabla 1. La media de edad fue de 44,54 años $\pm$ 9,82, y 24 pacientes (42,86%) eran posmenopáusicas. La mayoría se atendía en centros de Reumatología públicos (n:50; 89,28%). El nivel educativo más frecuentemente alcanzado fue el secundario completo (n:19; 33,93%). En relación al estado de convivencia, la mayoría se encontraba en pareja y conviviendo (n:20; 35,71%), o casada y conviviendo (n:17; 30,36%). Y la medicación más comúnmente recibida fue cardiovascular (n:39; 69,64%), gastrointestinal (n:38; 67,86%) e inmunosupresora (n:28; 50%).

Respecto de los resultados de funcionalidad sexual, 44 pacientes (78,57%) presentaron DS y 11 de ellas (19,64% del total) correspondieron a pacientes sexualmente inactivas debido a la enfermedad. La media del puntaje total del cuestionario FSFI en la totalidad de la población estudiada fue de 21,02 ( $\pm$ 8,07). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la mediana del puntaje total del FSFI en la subpoblación con ES limitada (23,1, RIC 16-25.7) comparada con la correspondiente a la subpoblación con ES difusa (22,8, RIC 18.2-26.25) (p=0,52).

En la Tabla 2 se muestran características clínicas generales de la población que se tomaron

en cuenta como posibles variables a controlar. Respecto de las características clínicas específicas de la enfermedad, 40 pacientes (71,43%) correspondían a ES limitada y 16 (28,57%) a ES difusa. La mediana del score de Rodnan modificado fue de 6 (RIC 2-9) y la mediana del tiempo desde el primer síntoma distinto al fenómeno de Raynaud fue de 5 años (RIC 2.5-10). Dentro de las manifestaciones sistémicas (Gráfico 1), las más frecuentes fueron reflujo gastroesofágico (n:28; 50%) y enfermedad pulmonar intersticial (n:15; 26,79%), seguidas por la presencia de úlceras digitales y artritis en igual proporción (n:8; 14,29%), anemia de trastornos crónicos (n:6; 10,71%), HTP (n:3; 5,36%) y miositis (n:2; 3,57%). La mediana del número de úlceras digitales fue de 2,5 (RIC 2-4).

En la Tabla 3 se observa la media de la EVA del dolor, fatiga y fenómeno de Raynaud referido por las pacientes, así como la frecuencia de los distintos grados de disnea. Según lo reportado por el HAQ-A, 18 pacientes (32,14%) presentaron discapacidad funcional y en el 50% de los casos fue severa. Respecto de su imagen corporal, solamente ocho de 56 pacientes (14,29%) refirieron estar muy satisfechas con la misma. Y en cuanto a los resultados del HADS, la mayoría de las pacientes (n:9; 60%; n:8; 53,33%) obtuvo un puntaje de 0 a 7 en las subescalas de depresión y ansiedad respectivamente, lo que representó ausencia de patología. Dos (13,33%) y tres pacientes (20%) obtuvieron un puntaje de 8 a 10 en las subescalas de depresión y ansiedad respectivamente, considerándose casos *borderline*. Y cuatro pacientes (26,67%) obtuvieron un puntaje de 11 a 21 en ambas subescalas, tratándose de mujeres con sintomatología relevante y probables casos de ansiedad y depresión (Tabla 4).

Las variables que demostraron asociación significativa con DS en el análisis univariado fueron: EVA de fatiga (coeficiente  $\beta$ : -0,09, IC 95%: -0,16 a -0,02; p<0,01), EVA de dolor (coeficiente  $\beta$ : -0,07, IC 95%: -0,14 a -0,005; p=0,03), edad (coeficiente  $\beta$ : -0,33, IC 95%: -0,53 a -0,12; p<0,01), fibromialgia (coeficiente  $\beta$ : -14,49, IC 95%: -21,05 a -7,94; p<0,01) y satisfacción alta respecto de la imagen corporal tomando como referencia insatisfacción (coeficiente  $\beta$ : 7,38, IC 95%: 0,64 a 14,12; p=0,03). No se encontró asociación significativa entre probables casos de ansiedad o depresión y DS. Las variables que reflejaron una

asociación significativa e independiente en el análisis multivariado fueron: EVA de fatiga (coeficiente  $\beta$ : -0,08, IC 95%: -0,14 a -0,02;  $p < 0,01$ ), edad (coeficiente  $\beta$ : -0,23, IC 95%: -0,40 a -0,05;  $p = 0,01$ ) y fibromialgia (coeficiente  $\beta$ : -11,90, IC 95%: -17,98 a -5,82;  $p < 0,01$ ).

Tabla 1: Características sociodemográficas	
	N:56
<b>Edad</b> , años (media $\pm$ DE)	44,54 $\pm$ 9,82
<b>Centro</b> , n (%)	
Público	50 (89,28)
Privado	6 (10,71)
<b>Nivel educativo</b> , n (%)	
Secundario incompleto o menor nivel (primario completo o incompleto, o analfabetismo)	23 (41,07)
Secundario completo o mayor nivel (terciario completo o incompleto, y universitario completo o incompleto)	33 (58,93)
<b>Estado de convivencia</b> , n (%)	
Casada y convive	17 (30,36)
Casada y no convive	4 (7,14)
En pareja y convive	20 (35,71)
En pareja y no convive	5 (8,93)
Divorciada	4 (7,14)
Viuda	0 (0)
Soltera	6 (10,71)
<b>Posmenopausia</b> , n (%)	24 (42,86)
<b>Medicación habitual</b> , n (%)	
Antidepresivos	2 (3,57)
Antipsicóticos	1 (1,79)
Anticonceptivos orales	6 (10,71)
Terapia de reemplazo hormonal	1 (1,79)
Sedantes	2 (3,57)
Opiáceos	2 (3,57)
Cardiovasculares	39 (69,64)
Gastrointestinales	38 (67,86)
Inmunosupresores	28 (50)
Glucocorticoides	9 (16,07)
Antihistamínicos (H1)	0 (0)
Antiepilépticos	1 (1,79)

Tabla 2: Características clínicas (variables a controlar)	
	N:56
<b>Consumo de alcohol en los últimos 12 meses</b> , n (%)	26 (46,43)
<b>Tabaquismo</b> , n (%)	2 (3,57)
<b>Paquetes/año</b> , mediana (RIC)	15,7 (1,4-30)
<b>Otras sustancias</b> , n (%)	1 (1,82)*
<b>Fibromialgia</b> , n (%)	5 (8,93)
<b>Osteoartritis</b> , n (%)	5 (8,93)
<b>Hipertensión arterial</b> , n (%)	2 (3,57)

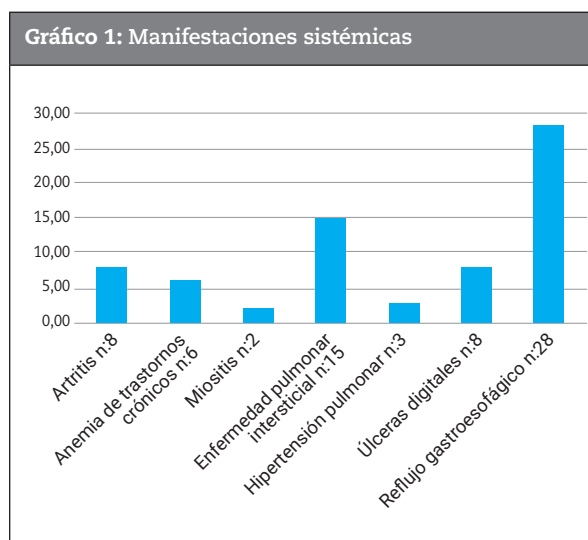
\*Cannabis.

Tabla 3: Características clínicas	
	N:56
<b>EVA</b> , media $\pm$ DE	
Dolor	49,82 $\pm$ 32,05
Fatiga	44,10 $\pm$ 29,83
Fenómeno de raynaud	55,27 $\pm$ 31,38
<b>Disnea, capacidad funcional</b> , n (%)	
Clase I	39 (69,64)
Clase II	11 (19,64)
Clase III	3 (5,36)
Clase IV	3 (5,36)

EVA: escala visual análoga; DE: desvío estándar.

Tabla 4: Características clínicas	
	N:56
<b>Satisfacción respecto de la imagen corporal</b> , n (%)	
Insatisfecha	17 (30,36)
Moderadamente satisfecha	31 (55,36)
Muy satisfecha	8 (14,29)
<b>HAQ-A</b> , n (%)	
Sin discapacidad (0-0,87)	38 (67,86)
Discapacidad funcional (0,88-1,25)	9 (16,07)
Discapacidad severa (1,26-3)	9 (16,07)
<b>HAQ-A</b> , n (%)	
Sin discapacidad (0-0,87)	38 (67,86)
Discapacidad funcional (0,88-1,25)	9 (16,07)
Discapacidad severa (1,26-3)	9 (16,07)
<b>HADS-subescala de ansiedad</b>	
0-7	8 (53,33)
8-10	3 (20)
11-21	4 (26)
<b>HADS-subescala de depresión</b>	
0-7	9 (60)
8-10	2 (13,33)
11-21	4 (26)

HAQ-A: Health Assessment Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale.





## DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue que, de un total de 56 pacientes, 44 (78,57%) presentaron DS y 11 de ellas (19,64% del total) correspondieron a pacientes sexualmente inactivas debido a la enfermedad. La media del puntaje total del cuestionario FSFI fue de 21,02 ( $\pm 8,07$ ), siendo 26,55 el punto de corte por debajo del cual se clasifica como DS.

Hasta el día de hoy, varios estudios usaron el FSFI para evaluar la DS en ES<sup>9,13-16,34-36</sup>. Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evaluó la DS en mujeres con ES en Argentina.

Como se explicó previamente, el cuestionario FSFI utilizado para evaluar funcionalidad sexual consta de 19 preguntas, las cuales se puntúan del 0 al 5. Las opciones de respuesta en 15 de estas preguntas incluyen inactividad sexual como posibilidad, obteniendo en este caso un puntaje de 0<sup>19</sup>. Una de las principales fortalezas de este estudio es que excluye a pacientes sexualmente inactivas por causas ajenas a la enfermedad de base (convicciones religiosas y/o culturales, problemas con la pareja, etc.). De esta manera, al no clasificar erróneamente como casos de DS a estas pacientes como ocurrió en estudios anteriores<sup>4,13-16</sup>, se evita sobrevalorar la frecuencia de esta patología en mujeres con ES. Por otro lado, los estudios que sí realizaron esta distinción y aplicaron el cuestionario FSFI solamente a las pacientes sexualmente activas, excluyeron pacientes con inactividad sexual, pero sin distinguir si se relacionaba con la enfermedad de base o no<sup>32,33</sup>, lo cual consideramos que conduciría a subestimar la frecuencia de DS al no tener en cuenta a las pacientes con ES que refirieron ser sexualmente inactivas por la enfermedad de base.

Haber empleado el cuestionario FSFI para evaluar la DS, siendo una herramienta validada para tal fin, es otra fortaleza a destacar. Pero ello trae de la mano una limitación: la imposibilidad de incluir en el estudio a pacientes de 60 años o más, ya que el cuestionario FSFI fue validado en mujeres latinas de entre 20 y 59 años de edad, y desde nuestro conocimiento, no se dispone aún de un método que haya sido validado para evaluar la DS en este grupo etario.

Por el mismo motivo, no se incluyeron en el estudio a pacientes del género masculino: el cuestionario FSFI no ha sido validado en esta

población. Esto no significa que en los hombres con ES no sea posible la DS asociada a esta enfermedad de base. De hecho, entre los hombres con ES la disfunción eréctil es común, y suele aparecer varios años después del primer síntoma distinto al fenómeno de Raynaud<sup>37-39</sup>. Existen datos que sugieren que la prevalencia de disfunción eréctil masculina en ES es del 12-81%<sup>40,41</sup>, siendo más frecuente que en pacientes con artritis reumatoidea (84% vs 59%;  $p < 0,03$ ) y con fuerte asociación con fenómeno de Raynaud<sup>40</sup>. Su patogénesis en ES aún no está del todo clara. Se han descartado causas neuropáticas y hormonales<sup>37,40,42</sup>, y se postularon causas vasculares y cambios fibrosantes como posibles factores etiológicos<sup>10,43</sup>.

Continuando con el análisis de la población incluida, la definición propuesta de EPI mediante tomografía de tórax y/o examen funcional respiratorio realizados en cualquier momento durante el curso de la enfermedad, es en sí una debilidad más del estudio. Pensamos que de haber considerado la presencia de EPI durante los 6 meses previos al inicio de la recolección de los datos, hubiera brindado más consistencia a esta variable, evitando la subestimación de la población con EPI, lo que pudo haber afectado la verdadera significancia de la asociación de esta manifestación clínica con DS.

Si bien se alcanzó el tamaño muestral calculado, su pequeño tamaño y la ausencia de un grupo control ameritan precaución en la interpretación de los resultados y podrían influir en la generalización de la información obtenida.

Ya existen publicaciones que encontraron relación entre la DS en ES y deterioro de su calidad de vida<sup>16,44</sup>; sería interesante en un futuro estudiar en qué grado se encuentra afectada en la población aquí estudiada.

## CONCLUSIONES

Observamos que la DS es frecuente en las mujeres con ES, y concuerda con lo informado por estudios similares<sup>34,35</sup>. De acuerdo con nuestros resultados, las pacientes con menor fatiga, más jóvenes y sin fibromialgia presentaron una mejor funcionalidad sexual. Estas asociaciones se detectaron también en otros estudios<sup>9,13,14,34,36</sup>.

En general los casos de DS tienden a ser subdiagnosticados por la dificultad en su manifestación de manera espontánea por la pa-

ciente, ya sea por exceso de pudor o falta de conocimiento de su probable vinculación con la patología autoinmune de base. Dada su alta frecuencia y su potencial impacto negativo en la calidad de vida, consideramos necesario e importante incorporar la funcionalidad sexual a la evaluación integral de la paciente con ES en la consulta médica con su reumatólogo, mediante un interrogatorio dirigido a abordar esta temática para aumentar así las posibilidades de detectarla. De esta manera, abrimos paso a la posibilidad de brindar apoyo y orientación a las pacientes para mejorar su calidad de vida desde un aspecto de la enfermedad que, de otra manera, pasaría desapercibido.

## BIBLIOGRAFÍA

- Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 Mar;2(3):134-44.
- Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003 Aug;48(8):2246-55.
- Nusbaum MR, Hamilton C, Lenahan P. Chronic illness and sexual functioning. *Am Fam Physician* 2003 Jan 15;67(2):347-54.
- Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, Lachenbruch PA, Pitkin RM, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Feb;172(2 Pt 1):580-7.
- Schouffoer AA, Van der Marel J, Ter Kuile MM, Weijenberg PT, Voskuyl A, Vliet Vlieland CW, et al. Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2009 Nov 15;61(11):1601-8.
- Anderson E, Triplett LM, Nietert PJ, Brown AN. Sexual function among women with connective tissue disease. *Curr Rheumatol Rev* 2009; 5(2):126-32.
- Knafo R, Haythornthwaite JA, Heinberg L, Wigley FM, Thombs BD. The association of body image dissatisfaction and pain with reduced sexual function in women with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Jun;50(6):1125-30.
- Knafo R, Thombs BD, Jewett L, Hudson M, Wigley F, Haythornthwaite JA. (Not) talking about sex: a systematic comparison of sexual impairment in women with systemic sclerosis and other chronic disease samples. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Oct;48(10):1300-3.
- Impens AJ, Rothman J, Schiopu E, Cole JC, Dang J, Gendrano N, Rosen RC, Seibold JR. Sexual activity and functioning in female scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009 May-Jun;27(3 Suppl 54):38-43.
- Impens AJ, Seibold JR. Vascular alterations and sexual function in systemic sclerosis. *International Journal of Rheumatology* 2010; 139020.
- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5®), 5° Ed. Arlington, VA. 2014; 423-450.
- Saad SC, Pietrzykowski JE, Lewis SS, Stepien AM, Latham VA, Messick S, et al. Vaginal lubrication in women with scleroderma and Sjogren's syndrome. *Sexuality and Disability* 1999 Feb;17(2):103-13.
- Faten F, Jawaher M, Noura S, Zouhir B. Sexual dysfunction in married women with Systemic Sclerosis. *Pan Afr Med J* 2014;17:82.
- Rosato E, Rossi C, Molinaro I, Di Giulio MA, Trombetta AC, Marra AM, et al. Sexual distress, sexual dysfunction and relationship quality in women with systemic sclerosis: correlation with clinical variables. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014 Apr-Jun;27(2):279-85.
- Rosato E, Gigante A, Barbano B, La Marra F, Molinaro I, Quarta S, et al. Clitoral blood flow in systemic sclerosis women: correlation with disease clinical variables and female sexual dysfunction. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Dec;52(12):2238-42.
- Maddali-Bongi S, Del Rosso A, Mikhaylova S, Baccini M, Mautucci-Cerinic M. Sexual function in Italian women with systemic sclerosis is affected by disease-related and psychological concerns. *J Rheumatol* 2013 Oct;40(10):1697-705.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013 Nov;72(11):1747-55.
- Blümel JE, Binfa L, Cataldo L, Carrasco A, Izaguirre H, Sarra S. Índice de función sexual femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69(2):118-125.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000 Apr-Jun;26(2):191-208.
- Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005 Jan-Feb;31(1):1-20.
- Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995 Jul;22(7):1281-5.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988 Feb;15(2):202-5.
- Sociedad Argentina de Cardiología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Sociedad Argentina de Reumatología. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Revista Argentina de Cardiología* 2011 Mayo-Junio; 79(2):1-24.
- Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco JA, Rosemffet MG, Sánchez MM, Goñi MA, et al. Validation and crosscultural adaptation of an Argentine Spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004 Jun;10(3):110-5.
- Tejero A, Guimera E, Farré JM, Peri JM. Uso clínico del HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de sensibilidad, fiabilidad y validez. *Revista del Departamento Psiquiatría Facultad de Medicina U. Barcelona.* 1986; 12, 233-238.
- Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999 Dec;5(4):357-82.

27. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994 Jul;90(1):644-5.
28. World Health Organization (Internet). STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS). Disponible en: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/surveillance/systems-tools/steps/manuals>.
29. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990 Feb;33(2):160-72.
30. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 Mar;69(3):483-9.
31. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan;68(1):8-17.
32. Zhang W, Doherty M. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *Br J Sports Med* 2006 Aug;40(8):664-9.
33. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee. *J Hypertens* 1999 Feb;17(2):151-83.
34. Levis B, Hudson M, Knafo R, Baron M, Nielson WR, Hill M, et al. Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Rates and correlates of sexual activity and impairment among women with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 Mar;64(3):340-50.
35. Levis B, Burri A, Hudson M, Baron M, Thombs BD; Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Sexual activity and impairment in women with systemic sclerosis compared to women from a general population sample. *PLoS One* 2012;7(12):e52129.
36. Ferreira Cde C, da Mota LM, Oliveira AC, de Carvalho JF, Lima RA, Simaan CK, Rabelo Fde S, Sarmento JA, de Oliveira RB, Santos Neto LL. Frequency of sexual dysfunction in women with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2013 Feb;53(1):35-46. English, Portuguese.
37. Walker UA, Tyndall A, Ruszat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009 Jul;68(7):1083-5.
38. Foocharoen C, Tyndall A, Hachulla E, Rosato E, Allanore Y, Farge-Bancel D, et al. Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: a study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis Res Ther* 2012 Feb 20;14(1):R37.
39. Keck AD, Foocharoen C, Rosato E, Smith V, Allanore Y, Distler O, et al. Nailfold capillary abnormalities in erectile dysfunction of systemic sclerosis: a EUSTAR group analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Apr;53(4):639-43.
40. Hong P, Pope JE, Ouimet JM, Rullan E, Seibold JR. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004 Mar;31(3):508-13.
41. Simeon CP, Fonollosa V, Vilardell M, Ordi J, Solans R, Lima J. Impotence and Peyronie's disease in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1994 Jul-Aug;12(4):464.
42. Lally EV, Jiménez SA. Erectile failure in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1990 May 10;322(19):1398-9.
43. Ostojic P, Damjanov N. The impact of depression, microvasculopathy, and fibrosis on development of erectile dysfunction in men with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007 Oct;26(10):1671-4.
44. Sanchez K, Denys P, Giuliano F, Palazzo C, Bérezné A, Abid H, et al. Systemic sclerosis: Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms in 73 patients. *Presse Med* 2016 Apr;45(4 Pt 1):e79-89.

## Caso clínico

### Síndrome antisintetasa: reporte de un caso

#### *Antisynthetase syndrome: a case report*

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, María Fernanda Sola, Constanza Giardullo, Marina Martínez, Marcelo Caldas, Agustina Busso, Edwin Rodríguez, Mariana Dell Aquila, Rodrigo García, Pablo Díaz Aguiar

**Palabras clave:** síndrome antisintetasa; anti-Jo1; miopatía inflamatoria autoinmune; manos de mecánico; enfermedad pulmonar intersticial.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (35-38)

**Key words:** *antisynthetase syndrome; anti-Jo1; autoimmune inflammatory myopathy; mechanic's hands; interstitial lung disease.*

División Clínica Médica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

**Contacto de la autora:** Rossio

Gardenia Ortuño Lobo

E-mail: rossio.gardenia@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 23/10/21

Fecha de trabajo aceptado: 05/12/21

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

#### RESUMEN

El síndrome antisintetasa es una miopatía inflamatoria idiopática (MII) de origen autoinmune, poco frecuente, que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antisintetasa ARNt (generalmente anti-Jo1), asociado frecuentemente a miositis, enfermedad pulmonar intersticial, poliartritis, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud.

Se reporta el caso de una mujer de 45 años de edad que presenta este síndrome con características fenotípicas de dermatomiositis y responde de forma favorable luego de la administración del tratamiento con glucocorticoides asociado a metotrexato.

#### ABSTRACT

*Anti-synthetase syndrome is a rare autoimmune inflammatory myopathy characterized by autoantibodies against tRNA synthetases (most commonly anti-Jo1) with clinical features that include myositis, interstitial lung disease, polyarthritis, mechanic's hands and Raynaud's phenomenon. We report a 45-year-old woman who presented with dermatomyositis phenotypical features and a significant improvement with corticosteroids and metotrexate treatment.*

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome antisintetasa (SAS) es una enfermedad autoinmune poco frecuente, definida como nueva entidad en 1990. Recientemente (2011) se introdujeron criterios diagnósticos que facilitaron su reconocimiento clínico<sup>1,2</sup>. Se manifiesta a menudo con enfermedad intersticial pulmonar (EPI), compromiso muscular y artritis<sup>3,4</sup>. El objetivo de esta presentación es la difusión de una entidad poco prevalente y la revisión de la literatura.

#### Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 45 años de edad, presenta cuadro clínico progresivo que inició 3 años atrás caracterizado por mialgias generalizadas, asociado a poliartralgias a nivel de cintura escapular, rodillas y articulaciones interfalángicas proxi-

males. Refiere fenómeno de Raynaud en dedos de ambas manos y edema bilateral en manos y pies con mejoría espontánea. Al inicio del cuadro, consulta a otro centro donde se identifica, como hallazgo positivo en laboratorio, elevación de transaminasas y anticuerpos antinucleares (ANA) 1/320, anti-La y anti-Ro positivos. Abandona el seguimiento y suma síntomas de forma insidiosa: astenia, adinamia, hiporexia, disminución de fuerza muscular proximal de miembros superiores e inferiores hasta impedir actividades de la vida cotidiana, xerostomía e hipertrofia parotídea bilateral con dificultad para la apertura bucal completa. En el último año comienza con pérdida de peso de aproximadamente 5 kg y episodios de disnea capacidad funcional II (CF II).

Se le indica tratamiento con corticoides (prednisona 25 mg/día) y por persistencia del cuadro consulta a nuestro centro.

Al examen físico presenta debilidad muscular de miembros superiores e inferiores 3/5 proximal y 5/5 distal, signo de Gottron a nivel de articulaciones metacarpofalángicas (Figura 1A), rash fotosensible a nivel facial (Figura 1C), y eritema en V en cuello, signo de Shawl, eritema periungueal y lesión nodular en pierna izquierda (Figura 1B).

En el laboratorio se evidencia: elevación de transaminasas x 3; creatina kinasa (CK) elevada: 5.326 UI/L (normal hasta 170 UI/L); eritrosedimentación: 64 mm/H (normal hasta 30 mm/H); proteína C reactiva: 3,8 mg/dL (normal hasta 0,5); serologías para sífilis, Chagas, hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) negativas. En el proteinograma electroforético se detecta hipergammaglobulinemia policlonal.

Laboratorio inmunológico: factor reumatoideo: (+) 51,7 UI/ml; ANA: 1/640 con patrón moteado; antígenos extraíbles del núcleo (ENAs): anti-Ro-52 (+); anti-Ro-60 (+), anti-La (+) y anti-Jo1 (+). Antipéptido citrulinado (aCCP), anti-DNA, anti-SM, anti-RNP, anti Scl-70, anticentrómero, antiribosomal P y antihistonas, todos negativos.

Se interpreta el cuadro como SAS con fenotipo de dermatomiositis asociado a síndrome de Sjögren. Este último diagnóstico se objetiva luego de una prueba positiva de sialometría.

Se complementa el estudio con tomografía axial computada (TAC) de tórax de alta resolución, con evidencia de áreas de engrosamientos septales a nivel periférico a predominio de am-

bos lóbulos inferiores como signos de intersticiopatía (Figura 2A). Se realiza resonancia magnética nuclear (RMN) de cintura escapular y pelviana que informa edema intersticial a nivel del glúteo mayor y medio del lado derecho (Figura 2B).

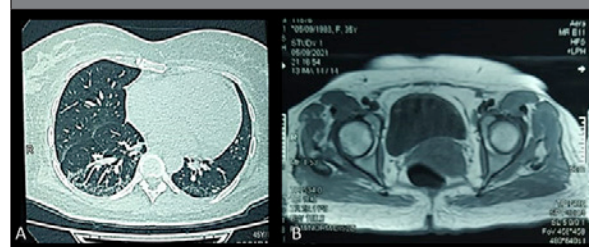
Se aumenta la dosis de glucocorticoides a 50 mg/día ajustada al peso del paciente y, debido al compromiso pulmonar, se coadyuva con metotrexato 15 mg semanal/VO (vía oral).

Evoluciona favorablemente con mejoría de debilidad muscular y continúa seguimiento ambulatorio por Reumatología.

Figura 1: Se observa: A) signo de Gottron en resolución a nivel de articulaciones metacarpofalángicas; B) lesión nodular en pierna izquierda; C) rash fotosensible a nivel facial



Figura 2: Se observa: A) en TAC de tórax, áreas de engrosamientos septales a nivel periférico con predominio de ambos lóbulos inferiores; B) en RMN de cintura escapular y pelviana, edema intersticial a nivel de glúteo mayor y medio del lado derecho



## DISCUSIÓN

En 1990, Margueri et al. definieron el SAS como una nueva entidad. A su vez Dalakas y Holmfeld propusieron criterios diagnósticos que se revisaron en 2003. No obstante, no fue hasta 2010 cuando Connors et al. y Solomon en 2011 introdujeron criterios diagnósticos: presencia de un anticuerpo antisintetasa (aAS), sumados a dos criterios mayores (evidencia de miopatía inflamatoria según los criterios de Bohan y Peter, EPI no atribuida a otras causas o con un criterio mayor, y dos menores (artritis, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico)<sup>1,2,4,5</sup>. Es importante recalcar que la ausencia aAS no excluye el SAS dado que los niveles de autoanticuerpos fluctúan según la actividad de la enfermedad<sup>2,6</sup>.

La prevalencia global de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) se encuentra, según las distintas series, entre 2,4 a 33,8 casos/100.000 habitantes, y la incidencia oscila entre 1,16 a 19 casos nuevos/millón de habitantes/año<sup>7-8</sup>.

El Registro Europeo de Miopatías Inflamatorias (*EuroMyositis Registry*), con 3.067 pacientes, reportó una prevalencia de 17% para SAS, siendo el tercer subtipo más frecuente después de la dermatomiositis (31%) y la polimiositis (27%), predominando en caucásicos<sup>9,10,11</sup>. La prevalencia reportada para SAS en otras poblaciones fue similar: de 19,4% en una cohorte China y de 14,1% en una cohorte estudiada en EE.UU.<sup>10,11</sup>.

El SAS afecta con mayor frecuencia el sexo femenino, con una relación mujer-varón 2:1<sup>4-12</sup>. Generalmente se presenta durante la cuarta década de la vida, al igual que nuestro caso clínico.

Su patogenia no se conoce con certeza. Se han propuesto varias hipótesis y la más aceptada es la pérdida de la tolerancia inmunitaria celular debido a los múltiples anticuerpos séricos circulantes que causan injuria muscular con el consiguiente desarrollo de autoanticuerpos<sup>13-14</sup>. Hasta el momento se describieron ocho aAS dirigidos contra la ARNt sintetasa, enzima citoplasmática que aporta aminoácidos al ribosoma durante la traslación de polipéptidos. El más común es el anti-histidil-ARNt-sintetasa o anti-Jo1, que se encuentra presente en el 60,3% de los pacientes<sup>2,3</sup>.

Coincidente con las manifestaciones clínicas de nuestra paciente, la tríada clásica de síntomas descritos en el SAS incluye: EPI, miositis y artritis. Sin embargo, solo una minoría de los

pacientes (19% en un estudio) exhibe la tríada completa al inicio de la enfermedad<sup>2,12,15</sup>.

La EPI es una de las características más frecuentes del SAS y tiene una prevalencia del 68-94,4% según diversas series<sup>10,11,16,17</sup>. Las manifestaciones respiratorias pueden variar desde formas leves (tos seca persistente) hasta formas complicadas (insuficiencia respiratoria). La expresión tomográfica de alta resolución en la EPI se manifiesta habitualmente como: neumonía intersticial organizada/criptogénica (NOC) que, por lo general, tiene buena respuesta al tratamiento con esteroides, o neumonía intersticial no específica (NINE), que precisa de tratamiento con esteroides e inmunosupresores, y su respuesta depende del grado o estadio de fibrosis<sup>3,4</sup>.

La tomografía computarizada de alta resolución es fundamental para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con SAS dado que la presencia de EPI es predictora de mal pronóstico<sup>2,3,4</sup>. Se describió que los aAS (anti-PL7 y anti-PL12 así como anti-Ro52) se relacionan con empeoramiento de la función pulmonar y mala respuesta al tratamiento<sup>1,2,3,4</sup>. La copositividad anti-Jo1 y anti-Ro52 se asocia con una afectación pulmonar, muscular y articular más grave de inicio temprano, tal como se evidencia en nuestra paciente<sup>2,10,11</sup>.

El autoanticuerpo anti-Ro52 en pacientes con anti-Jo1 alcanzó el 65% en un informe publicado<sup>10,11</sup>.

Es importante que ante un diagnóstico de SAS se evalúe la concomitancia con anti-Ro52 porque puede ayudar a estratificar a aquellos pacientes que tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave<sup>10</sup>.

En cuanto al compromiso muscular, si bien se manifiesta en la mayoría de los casos, su inicio puede ser de forma completa o incompleta. El subconjunto de pacientes que presenta SAS incompleto simula carecer de compromiso muscular, sin embargo pueden evidenciarse niveles elevados de enzimas musculares sin déficit de fuerza o limitación funcional, denominados "hipomiopáticos". Este hallazgo se observa en aproximadamente el 25% de los pacientes con SAS<sup>2,11,16,18</sup>.

Por su parte, los pacientes con SAS completo muestran compromiso muscular que clínicamente se manifiesta por la presencia de debilidad muscular progresiva proximal de cinturas esca-

pular y pelviana. La actividad se evalúa mediante elevación de las enzimas musculares (CK y la aldolasa). La RMN de cintura escapular y pelviana es útil para identificar edema muscular que podría ser compatible con inflamación muscular<sup>2,3,4</sup>.

Las manifestaciones articulares se expresan en forma de poliartritis bilateral, simétrica no erosiva en el 58-70% de los casos<sup>2,16</sup>.

Si bien las lesiones cutáneas características del SAS son las “manos de mecánico” (lesiones agrietadas, descamativas en el borde radial de los dedos y en la palma de las manos), estudios actuales encontraron que la misma está presente en el 16-21% de los casos. Además, se ha descrito recientemente otra manifestación cutánea conocida como “pies de excursionista” de iguales características a las de las manos, pero en los pies<sup>2</sup>.

Fenotípicamente el SAS puede presentar lesiones características de dermatomiositis: pápulas de Gottron, signo de Gottron, eritema en Heliotropo, signo del Shawl, eritema facial que compromete surco nasogeniano, como fue el caso de nuestra paciente quien presentó varias de estas lesiones cutáneas características de la dermatomiositis.

El fenómeno de Raynaud afecta a más de la mitad de los pacientes, al igual que en otras patologías del tejido conectivo<sup>2,4</sup>.

El tratamiento consiste en la administración de corticoides en dosis de meprednisona/prednisona 1 mg/Kg/día VO, asociado a metotrexato semanal u otros inmunosupresores, dependiendo si predomina el compromiso muscular o respiratorio (azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, ciclosporina A o rituximab), y según a la respuesta clínica del paciente<sup>1,2,3,4</sup>.

## CONCLUSIONES

Este caso demuestra la importancia del diagnóstico oportuno de esta entidad poco frecuente para buscar su asociación a anti-Ro52 dado que el tratamiento, además de mejorar la calidad de vida del paciente, mejora el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Witt LJ, Curran JJ, Strek M. The diagnosis and treatment of antisynthetase syndrome. *Clin Pulm Med* 2016;23:218-226.
2. Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2020;34(4):101503.
3. Yelyzaveta Y, et al. Clinical puzzles and decision-making in antisynthetase syndrome. *Cureus* 2021;13 (6): e15931.
4. Meik S, Hernández I, Abeldaño A. Síndrome antisintetasa. *Dermatología Argentina* 2011;17(1):18-25.
5. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, et al. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70:161-168.
6. Cavagna L, Nuno L, Scire CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F, et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome: results from an international retrospective multicenter study. *Medicine (Baltim)* 2015;94(32):e1144.
7. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic Review. *Rheumatology (United Kingdom)* 2015;54:50-63.
8. Gómez G, Gargiulo M, Granel A, et al. Métodos de diagnóstico en el estudio de las miopatías inflamatorias autoinmunes. Datos del Registro argentino de miopatías inflamatorias de la Sociedad Argentina de Reumatología. *Rev Arg Reumatol* 2020;31:3-7.
9. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, et al; all EuroMyositis contributors. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Annals Rheuma Dis* 2018;77:30-39.
10. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, Wang G. Clinical profiles and prognosis of patients with distinct antisynthetase autoantibodies. *J Rheumatol* 2017 Jul;44(7):1051-1057.
11. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, et al. Influence of antisynthetase antibodies specificities on antisynthetase syndrome clinical spectrum time course. *J Clin Med* 2019;8(11):2013.
12. Zamarrón de Lucas E, Gómez Carrera L, Bonilla G, et al. Síndrome antisintetasa análisis de 11 casos. *Med Clin* 2017;148(4):166-169.
13. Gally L, Gayed C, Hervier B. Antisynthetase syndrome pathogenesis: knowledge and uncertainties. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(6):664e73.
14. Ascherman DP. Role of Jo-1 in the immunopathogenesis of the anti-synthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2015 Sep;17(9):56.
15. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008; 63(1):53e9.
16. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJ, Franceschini L, et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome. Results from an international retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(32):e1144.
17. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012 Dec;12(2):210-7.
18. Hamaguchi Y, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS one* 2013;8 (4):e60442.

## Revisión

### Reticulohistiocitosis multicéntrica: una gran simuladora dentro de la Reumatología

#### *Multicentric reticulohistiocytosis: a great pretender within Rheumatology*

Oscar Andrés Caicedo, María Alejandra Medina, José ángel Caracciolo, Silvia Beatriz Papisidero

**Palabras clave:** reticulohistiocitosis multicéntrica; simulación.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (39-42)

**Key words:** multicentric reticulohistiocytosis; simulation.

Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Contacto del autor:** Oscar Andrés Caicedo

E-mail: oscarandres\_rom@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 02/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 10/03/22

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

#### RESUMEN

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) es una histiocitosis de células no Langerhans, multisistémica, rara, caracterizada por afectación cutánea y articular, que poco frecuentemente afecta a otros órganos. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y resultados de biopsias de piel o sinovial, sin describirse un parámetro de laboratorio específico.

Realizamos una revisión de la literatura en relación a las características clínicas de esta entidad desde el punto de vista reumatológico.

#### ABSTRACT

Multicentric reticulohistiocytosis (MHR) is a rare, multisystem, non-Langerhans cell histiocytosis characterized by skin and joint involvement, and rarely involving other organs. Diagnosis is based on clinical findings and results of skin or synovial biopsies; a specific laboratory parameter has not been described.

We conducted a review of the literature regarding the clinical characteristics of this entity from a rheumatological point of view.

#### INTRODUCCIÓN

La reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM), también conocida como “dermatoartritis lipoidea” o “reticulohistiocitosis de células gigantes”, es un trastorno sistémico infrecuente de causa desconocida, descrito inicialmente por Goltz y Laymont<sup>1</sup> en 1954, e incluido dentro de las histiocitosis de células no Langerhans<sup>2</sup>. Se desconocen la prevalencia e incidencia exacta porque las descripciones provienen de reportes de casos.

Suele presentarse en el adulto joven, durante la cuarta década de la vida, y en casos aislados se ha reportado antes de los 8 años de edad y en el adulto mayor. Es más frecuente en el sexo femenino, con una relación mujer-hombre de 3:1. Predomina en la población blanca o de Lejano Oriente. Las series de casos más grandes provienen de EE.UU. y Japón. La dermatoartritis histiocítica familiar, descrita en 1973, es una variante muy poco fre-



cuenta de la RHM que se caracteriza por tener incidencia familiar y su asociación a glaucoma, uveítis y cataratas<sup>3</sup>. Se ha observado una estrecha asociación con trastornos autoinmunes y neoplasias malignas<sup>4</sup>.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante una búsqueda no sistemática en Pubmed, Lilacs y Embase con las palabras clave "multicentric reticulohistiocytosis". Se seleccionaron los artículos que mencionaban las manifestaciones reumatológicas de esta enfermedad, con el objetivo de presentar una descripción breve de lo publicado al respecto.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones cutáneas son el signo más frecuente de la enfermedad y ocurren en el 90% de los pacientes con RHM. Pueden surgir simultáneamente, preceder o aparecer luego del resto de las manifestaciones clínicas<sup>4</sup>. Estas lesiones son polimorfas, aunque con mayor frecuencia son pápulonodulares. Se presentan como nódulos de color marrón-rojizo, y pueden imitar xantomas tuberosos, nódulos reumatoideos o neurofibromas<sup>5</sup>. Suelen localizarse en la cabeza, cuello y sobre las superficies extensoras de las articulaciones. Las pápulas periungueales en "cuenta de coral" se consideran muy específicas de la enfermedad. Menos frecuentemente se han descrito telangiectasias, placas, fotosensibilidad y prurito<sup>3</sup>. En varios casos se han reportado eritema facial, rash eritematoso a lo largo del cuello (que se asemeja al "signo del cuello en V" o al "signo del chal"), así como también signo y pápulas de Gottron<sup>6,7,8</sup> simulando una dermatomiositis. Xantelasma<sup>3</sup> y xantomas cutáneos se han informado en forma anecdótica<sup>9</sup>.

La artropatía se observa hasta en el 82% de los pacientes. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad y se caracteriza por un compromiso poliarticular, bilateral y simétrico. Afecta en forma decreciente de frecuencia a las articulaciones interfalángicas de los dedos, las rodillas, las muñecas, los hombros, los codos, los tobillos, las metacarpofalángicas, las caderas y la columna. La radiología muestra lesiones erosivas en el 55% de los pacientes. Las mismas son marginales o en "sacabocado"<sup>4,10</sup>, simulando en algunos casos una artritis reumatoidea<sup>11</sup>, una artritis psoriásica (tan-

to el fenotipo "clásico" como el "mutilante") (Figura 1)<sup>4,10,12,13</sup> o una artritis gotosa<sup>13</sup>. Se diferencia de la artritis reumatoidea por el severo compromiso de las articulaciones interfalángicas distales y que raramente presenta osteopenia periarticular. Se ha descrito compromiso de la columna cervical, con subluxación atlanto-odontoidea, y de la columna dorsal, evidenciándose a dicho nivel erosiones de las articulaciones costo-transversas<sup>10</sup>. También se han reportado tenosinovitis y artralgiás sin artritis<sup>4</sup>. La ecografía articular demuestra proliferación sinovial con presencia de señal de *power doppler* y erosiones<sup>4</sup>.

La afectación muscular se ha explicado predominantemente en forma de debilidad muscular e imita a una polimiositis o una dermatomiositis<sup>14</sup>. La histopatología del músculo muestra cambios inflamatorios crónicos inespecíficos.

El compromiso cardíaco consiste en pericarditis aguda, derrame pericárdico crónico<sup>15</sup>, pericarditis constrictiva<sup>16</sup>, miocardiopatía con arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca<sup>4,17</sup>.

A nivel pulmonar se ha informado engrosamiento o derrame pleural uni o bilateral<sup>3,16</sup>, enfermedad pulmonar intersticial con patrón de neumonía intersticial usual<sup>18</sup>, neumonía organizada<sup>19</sup> y adenopatías mediastínicas.

Otros compromisos detallados son los de la mucosa oral<sup>3,20</sup>, glándulas salivares mayores<sup>4,15</sup>, nódulos submucosos hipofaríngeos<sup>4,21</sup>, nódulos laríngeos<sup>4,22</sup> y nódulos hepáticos<sup>23</sup>. Se han informado casos aislados de RHM con fenómeno de Raynaud y esplenomegalia<sup>4,24</sup>.

El 25% de los casos de RHM se ha relacionado con neoplasias (mama, cuello uterino, colon, estómago, pulmón, pleura, laringe, ovario, linfoma, leucemia, sarcoma, melanoma y metástasis de cáncer primario desconocido)<sup>4</sup>. Si bien no está clara la estrategia de búsqueda de la neoplasia oculta, algunos autores reportaron el uso de la tomografía de emisión de positrones (PET) para su detección<sup>24</sup>.

Frecuentemente la RHM coexiste con enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano-específicas, como el síndrome de Sjögren, hipotiroidismo, cirrosis biliar primaria, esclerosis sistémica, vasculitis sistémica, miositis, enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y diabetes mellitus<sup>4</sup>.

**Figura 1:** Radiografía de mano frente de paciente con reticulohistiocitosis multicéntrica. Se observa reabsorción de extremos óseos en articulaciones interfalángicas, dando una imagen de “pseudo-ensanchamiento articular”



Imagen: cortesía del Dr. Eduardo Scheines.

## Diagnóstico

El diagnóstico de RHM generalmente se basa en hallazgos histológicos característicos en muestras de la piel o del tejido sinovial. Estos consisten en un infiltrado de la dermis por histiocitos multinucleados y mononucleares con citoplasma finamente granular en “vidrio esmerilado”. Con la histoquímica convencional, estas células se tiñen con ácido periódico-Schiff (PAS) y, mediante inmunohistoquímica, se demuestra que son positivas para vimentina, CD68, CD45 y negativas para proteína S-100, factor CD34 y factor XIIIa<sup>4</sup>.

Se ha propuesto que en un paciente con lesiones pápulonodulares, artralgias, con o sin síntomas constitucionales, elevación de los reactantes de fase aguda y negatividad del factor reumatoideo (FR), anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (ACPA) y anticuerpos antinucleares (ANA), realizar una biopsia de piel o de la sinovial con los hallazgos ya descritos permite establecer un diagnóstico definitivo de RHM<sup>4</sup>.

## Tratamiento

A diferencia de lo que ocurre en varias de las patologías reumatológicas, no existen ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento de la RHM y tampoco guías de práctica clínica. Las drogas que más frecuentemente se usan incluyen: AINES, corticoides, fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y antimaláricos) e inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina y clorambucil). Tariq et al. propusieron un algoritmo para pacientes con RHM en el cual el tratamiento inicial generalmente consiste en corticosteroides y metotrexato. La monoterapia con metotrexato también se ha utilizado con éxito en varios casos<sup>4</sup>. En los pacientes con enfermedad refractaria se ha reportado que la combinación de metotrexato con agentes biológicos, como infliximab, adalimumab y etanercept<sup>25,26,27</sup> o el uso de algunos bifosfonatos<sup>28</sup>, podrían resultar útiles.

## CONCLUSIONES

La RHM es una enfermedad multisistémica e infrecuente, pero con importantes síntomas cutáneos y musculoesqueléticos, los cuales simulan entidades frecuentes para los reumatólogos como la artritis reumatoidea, artritis psoriásica, gota y miopatías inflamatorias. Dada la similitud con estas enfermedades, el carácter erosivo-mutilante del compromiso articular y el potencial riesgo de neoplasia subyacente, consideramos que es importante recordar la posibilidad de esta afección dentro del espectro de los diagnósticos diferenciales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goltz R, Laymon C. Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovia; reticulohistiocytoma or ganglioglioma. *AMA Arch Derm Syphilol* 1954;69(6):717-731.
2. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672-2681.
3. Zayid I, Farraj S. Familial histiocytic dermatoarthritis. A new syndrome. *Am J Med.* 1973;54(6):793-800.
4. Tariq S, Hugenberg ST, Hirano-Ali SA, Tariq H. Multicentric reticulohistiocytosis (MRH): case report with review of literature between 1991 and 2014 with in depth analysis of various treatment regimens and outcomes. *Springerplus* 2016;5:180.
5. Hsu S, Ward S, Le E, Lee J. Multicentric reticulohistiocytosis with neurofibroma-like nodules. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(2):373-375.

6. Fett N, Liu RH. Multicentric reticulohistiocytosis with dermatomyositis-like features: a more common disease presentation than previously thought. *Dermatology* 2011;222(2):102-108.
7. McIlwain KL, DiCarlo J, Miller S, Lim S. Multicentric reticulohistiocytosis with prominent cutaneous lesions and proximal muscle weakness masquerading as dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005; 32:193-194.
8. Muñoz-Santos C, Sàbat M, Sáez A, Gratacós J, Luelmo J. Multicentric reticulohistiocytosis-mimicking dermatomyositis. Case report and review of the literature. *Dermatology* 2007;214 (3):268-271.
9. Camargo K, Pinkston O, Abril A, Sluzevich J. Xanthomatous multicentric reticulohistiocytosis. *J Clin Rheumatol* 2018; 24(5):285-287.
10. Gold RH, Metzger AL, Mirra JM, Weinberger HJ, Killebrew K. Multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatoarthritis). An erosive polyarthritis with distinctive clinical, roentgenographic and pathologic features. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;124(4):610-624.
11. Kumar A, Bhat A, Misra R, Malaviya A, Suri R. Multicentric reticulohistiocytosis mimicking rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3(4):360-361.
12. Saba R, Kwatra SG, Upadhyay B, Mirrakhimov AE, Khan FN. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with papulonodular skin lesions and arthritis mutilans. *Case Rep Rheumatol* 2013;2013:1-4.
13. Santilli D, Lo Monaco A, Cavazzini P, Trotta F. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare cause of erosive arthropathy of the distal interphalangeal finger joints. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6):485-487.
14. Anderson TE, Carr AJ, Chapman RS. Myositis and myotonia in a case of multicentric reticulohistiocytosis. *Br J Dermatol* 1968;80:39-45.
15. Furey N, Di Mauro J, Eng A, Shaw J. Multicentric reticulohistiocytosis with salivary gland involvement and pericardial effusion. *J Am Acad Dermatol* 1983;8(5):679-685.
16. Yee KC, Bowker CM, Tan CY, Palmer RG. Cardiac and systemic complications in multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Exp Dermatol* 1993;18(6):555-558.
17. Benucci M, Sulla A, Manfredi M. Cardiac engagement in multicentric reticulohistiocytosis: report of a case with fatal outcome and literature review. *Intern Emerg Med* 2008;3(2):165-168.
18. West K, Sporn T, Puri P. Multicentric reticulohistiocytosis: a unique case with pulmonary fibrosis. *Arch Dermatol* 2012;148(2):228-232.
19. Yoshimura K, Sato J, Imokawa S, Kageyama H, Tokura Y, Suda T. Organizing pneumonia associated with multicentric reticulohistiocytosis. *Respirol Case Rep* 2015;3(4):125-127.
20. Corominas H, Villareal J, Estrada P, Roig-Vilaseca D, Torrente-Segarra V, Reina D. Nailfold capillary patterns in a patient with multicentric reticulohistiocytosis and Raynaud phenomenon. *J Clin Rheumatol* 2016;22(4):220-221.
21. Zeale P, Miner D, Honig S, Waxman M, Bartfield H. Multicentric reticulohistiocytosis: a cause of dysphagia with response to corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1985;28(2):231-234.
22. Malhotra R, Pribitkin E, Bough ID J, Stone G, Palazzo J. Upper airway involvement in multicentric reticulohistiocytosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(4):661-664.
23. Yang H, Ding Y, Deng Y. Multicentric reticulohistiocytosis with lungs and liver involved. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(2):183-185.
24. Asano T, Suzutani K, Watanabe A. The utility of FDG-PET/CT imaging in the evaluation of multicentric reticulohistiocytosis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):1-6.
25. Yeter KC, Arkfeld DG. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with adalimumab, minocycline, methotrexate. *Int J Rheum Dis* 2013 16(1):105-106.
26. Kalajian AH, Callen JP. Multicentric reticulohistiocytosis successfully treated with infliximab: an illustrative case and evaluation of cytokine expression supporting anti-tumor necrosis factor therapy. *Arch Dermatol* 2008 144(10):1360-1366.
27. Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, Ginsburg WW. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol* 2004;140(8):919-921.
28. Mavragani CP, Batziou K, Aroni K, Pikazis D, Manoussakis MN. Alleviation of polyarticular syndrome in multicentric reticulohistiocytosis with intravenous zoledronate. *Ann Rheum Dis* 2005 Oct;64(10):1521-2.

## Resúmenes

### Estudios científicos premiados en el Congreso Argentino de Reumatología 2021

#### Scientific studies awarded at the Argentine Congress of Rheumatology 2021

#### EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL ASOCIADA A LA VACUNA CONTRA SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA: DATOS DEL REGISTRO SAR-COVAC

Carolina Ayelén Isnardi<sup>1</sup>, Emilce Edith Schneeberger<sup>2</sup>, Margarita Landi<sup>3</sup>, Claudia Calle<sup>3</sup>, María Agustina Alfaro<sup>2</sup>, Brian Roldan<sup>2</sup>, Andrea Belén Gómez Vara<sup>2</sup>, Pamela Giorgis<sup>2</sup>, Roberto Alejandro Ezquer<sup>2</sup>, María G Crespo Rocha<sup>2</sup>, Camila Rosario Reyes Gómez<sup>2</sup>, María de los Ángeles Correa<sup>2</sup>, Osvaldo Luis Cerda<sup>2</sup>, Marcos Gabriel Rosemffet<sup>2</sup>, Virginia Carrizo Abarza<sup>2</sup>, Santiago Catalan Pellet<sup>3</sup>, Miguel Perandones<sup>2</sup>, Cecilia Reimundes<sup>3</sup>, Leonel Cruces<sup>4</sup>, Yesica Longueira<sup>4</sup>, Florencia Quiroga<sup>4</sup>, Gabriela Turk<sup>4</sup>, Natalia Laufer<sup>4</sup>, Rosana M. Quintana<sup>1</sup>, Karen Roberts<sup>1</sup>, María de la Vega<sup>5</sup>, Pablo Jorge Maid<sup>3</sup>, Gustavo Citera<sup>2</sup>, Guillermo Pons-Estel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR), <sup>2</sup>Instituto de Rehabilitación Psicofísica, <sup>3</sup>Hospital Universitario Austral, <sup>4</sup>Biobanco de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida, <sup>5</sup>Sociedad Argentina de Reumatología.

**Introducción:** En la actualidad contamos con escasa información acerca de la eficacia y seguridad de la vacunación para SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades inmunomediadas y/o en tratamiento inmunosupresor, particularmente para las vacunas disponibles en nuestro país.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue estudiar la respuesta humoral a la vacuna para SARS-CoV-2 en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y su seguridad.

**Materiales y métodos:** Estudio longitudinal, observacional, en el que se incluyeron pacientes,  $\geq 18$  años, con AR (criterios ACR/EULAR 2010) de dos centros reumatológicos, que hubieran recibido vacunación para SARS-CoV-2 según Plan Estratégico de Vacunación del Ministerio de Salud. Se tomaron muestras de sangre en tubos con EDTA entre 21 y 45 días posteriores a la aplicación de ambas dosis. Se realizó la detección de anticuerpos IgG anti-proteína S (ELISA, Kit COVIDAR). Los resultados se expresaron en unidad de densidad óptica normalizada (NOD) evaluada a 450 nm y los mismos fueron clasificados en reactivo, indeterminado y no reactivo. El título de neutralización fue evaluado en aquellas muestras con anticuerpos anti-SARS-CoV-2 detectables y se calculó como la inversa de la dilución plasmática más alta que mostró una inhibición del efecto citopático del 80%. Se registraron datos sociodemográficos, comorbilidades, tratamiento recibido y suspensión relacionada al tiempo de la vacunación, vacuna aplicada, número de dosis, desarrollo de eventos

adversos (EA), brote de la artritis, manifestaciones inmunomediadas nuevas e infección por SARS-CoV-2 previa o posterior a la vacunación y su grado de severidad. Análisis estadístico: Análisis descriptivo. Prueba Chi<sup>2</sup> o test exacto de Fischer.

**Resultados:** Se incluyeron 121 pacientes con AR, con una edad promedio de  $59,2 \pm 13,6$  años, 90,1% de sexo femenino. La mayoría se encontraba en remisión (37,4%) y en mínima/baja actividad de la enfermedad (34,8%) al momento de la vacunación. El 24,4% recibía tratamiento con glucocorticoides, 78,5% drogas modificadoras de la AR (DMAR) convencionales (metotrexato -MTX- en 62,2%), 47,1% DMAR biológicas (27,3% anti-TNF, 9,1% anti-IL-6, 7,4% abatacept y 3,3% rituximab), 11,6% inhibidores del JAK (JAKinibs). El 5,9% habían tenido infección por SARS-CoV-2 antes de la aplicación de la vacuna. La vacuna más utilizada en la primera dosis fue Sputnik V (52,9%), seguida por AstraZeneca (24,8%), Sinopharm (21,5%) y Pfizer (0,8%). El 69,4% completó el esquema de vacunación, en la mayoría de los casos (76,1%) con esquemas homólogos. El 23,9% recibió combinación de vacunas, la más frecuente fue Sputnik V/Moderna (20,5%). El tiempo interdosis promedio fue de  $73,8 \pm 31$  días. El 22,7% reportó al menos un EA luego de la primera dosis y 12% post-segunda. En ambos casos el más frecuente fue el síndrome pseudogripal y ningún paciente requirió internación. Seis pacientes (5%) presentaron un brote de la AR. Tres pacientes presentaron infección por SARS-CoV-2 luego de la vacunación, en

todos los casos ocurrió después de la segunda dosis y el cuadro fue leve. Luego de la primera dosis, solo el 41,5% presentó una prueba reactiva y 5,7% resultado indeterminado. Interesantemente, el 79,8% de los pacientes que recibió la segunda dosis (n=84) presentó resultado positivo. Solo el 5% de los pacientes con esquemas heterólogos fue no reactivo en comparación con 25% de aquellos homólogos (p=0,06). Quienes recibieron la vacuna Sinopharm presentaron con mayor frecuencia un resultado no reactivo, en comparación con aquellos con Sputnik V y AstraZeneca, 57,1%, 12,5% y 5,3%, respectivamente (p<0,0001). Los pacientes tratados con rituximab y abatacept que recibieron esquema completo de vacunación fueron más frecuentemente no reactivos con respecto al resto de los tratamientos (p=0,039 y p=0,05, respectivamente). No se encontraron diferencias signifi-

cativas entre los grupos tratados con anti-IL-6, anti-TNF, JAKinibs y MTX. Se obtuvieron resultados de capacidad neutralizante de 48 de los 67 pacientes (71,6%) con suero reactivo luego de la segunda dosis. El título neutralizante mediano fue 32 (RIC 8-128). Un paciente, en tratamiento con MTX que recibió esquema homólogo con AstraZeneca presentó un título <2.

**Conclusiones:** En esta cohorte de pacientes con AR que fueron vacunados según el Plan Estratégico de Vacunación del Ministerio de Salud, la vacuna más utilizada fue Sputnik V. Mientras que el 60% de los pacientes presentó niveles de anticuerpos no detectables luego de la primera dosis, este resultado mejoró luego de completado el esquema. Sin embargo, dos de cada 10 pacientes no desarrollaron anticuerpos. Una menor respuesta se asoció con la vacuna Sinopharm y al tratamiento con rituximab y abatacept.

---

## UVEÍTIS NO INFECCIOSAS EN ARGENTINA: REVISIÓN DE 468 CASOS

Belén María Virasoro<sup>1</sup>, Florencia Milesi<sup>2</sup>, Marcela Bellón<sup>2</sup>, Víctor Morales Roldán<sup>2</sup>, Liliana Alicia Martínez<sup>2</sup>, Emmanuel Bertiller<sup>2</sup>, Mercedes Heredia<sup>3</sup>, Paula Aquino<sup>3</sup>, Luz de Zavalía<sup>3</sup>, Luis Zeman<sup>3</sup>, Santiago Catalan Pellet<sup>3</sup>, María Marcela García<sup>4</sup>, Marcelo Bursztyn<sup>4</sup>, Leandro Gabriel Ferreyra Garrott<sup>4</sup>, Eduardo Jorge Premoli<sup>4</sup>, Javier Rosa<sup>4</sup>, Enrique Roberto Soriano<sup>4</sup>, María Beatriz Marcantoni<sup>5</sup>, Alex Kostianovsky<sup>1</sup>, Sebastián Muñoz<sup>1</sup>, Ramiro Adrián Gómez<sup>6</sup>, Andrea M. Smichowski<sup>7</sup>, Federico Ceccato<sup>8</sup>, Silvina Auteri<sup>2</sup>, Gustavo Budmann<sup>9</sup>, Emilio María Dodds<sup>2</sup>, Ariel Schlaen<sup>3</sup>, Ignacio Javier Gandino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Consultorio de Enfermedades Autoinmunes, <sup>2</sup>Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, <sup>3</sup>Hospital Universitario Austral, <sup>4</sup>Hospital Italiano Buenos Aires, <sup>5</sup>Consultorio Privado Rosario, <sup>6</sup>Hospital Nacional Alejandro Posadas, <sup>7</sup>Hospital Militar Central 601 Cirujano Mayor Doctor Cosme Argerich, <sup>8</sup>Centro Médico Sur, Esperanza, <sup>9</sup>Hospital Pedro Lagleyze

---

**Introducción:** Las uveítis están fuertemente relacionadas con enfermedades reumatológicas. A pesar de su importante impacto en la salud pública existe escasa información sobre su epidemiología en Latinoamérica.

**Objetivos:** Describir las etiologías y características clínicas en los pacientes con uveítis no infecciosa. En forma secundaria se analizan diferencias según el segmento anatómico comprometido.

**Materiales y métodos:** Estudio multicéntrico. Se incluyeron uveítis de causa inflamatoria, excluyendo las infecciosas. El diagnóstico de uveítis fue realizado por oftalmólogos, y el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes por reumatólogos. Las uveítis se clasificaron según las definiciones del *International Uveitis Study Group classification system*. Los pacientes se dividieron según el segmento afectado (anteriores, intermedias, posteriores y panuveítis). Se analizaron las diferencias entre grupos.

**Resultados:** Se incluyeron 468 pacientes con uveítis no infecciosas, 300 (64,1%) de sexo femenino. La media de edad al diagnóstico de uveítis fue 37,9 años (DS 17,2). Las causas más frecuentes fueron idiopáticas, y el Vogt-Ko-

yanagi-Harada (VKH). Observamos predominantemente anteriores a las idiopáticas, las espondiloartritis, la artritis idiopática juvenil y la sarcoidosis; mientras que el VKH y el Behçet han sido primordialmente panuveítis. Las características clínicas y las diferencias entre grupos se presentan en la Tabla 1. El 57% requirió tratamiento sistémico, siendo los más usados metotrexate (20,6%) y azatioprina (8,9%). El 11% precisó biológicos, fundamentalmente adalimumab (9,4%). Las principales complicaciones fueron cataratas (29,9%) y glaucoma (14,6%).

**Conclusiones:** A diferencia de trabajos publicados en Estados Unidos y Europa, donde las causas secundarias más frecuentes son el Behçet y la sarcoidosis, en nuestra serie la etiología secundaria más prevalente fue el VKH. Este hallazgo se condice con la mayor afección descrita en nativos americanos e hispanos. Probablemente esta sea la serie más grande con respecto a uveítis no infecciosas en Latinoamérica, aportando información inicial para que los reumatólogos profundicemos en el conocimiento del VKH y también entendamos las necesidades reales de estos pacientes en nuestra región.

**Tabla 1: Características clínicas y las diferencias entre grupos**

	Total (n=468)	Uveítis anteriores (248; 53,8%)	Uveítis intermedias (27; 5,9%)	Uveítis posteriores (99; 21,5%)	Panuveítis (87; 18,9%)	P valor
Sexo femenino, n(%)	300 (64,1)	155 (62,5)	19 (70,4)	59 (59,6)	62 (71,3)	0,31
Edad al diagnóstico, media (DS)	37,9 (17,2)	37,7 (18,9)	27,9 (16,8)	41,7 (13,2)	37,9 (14,6)	0,001
Idiopática, n(%)	255 (54,5)	170 (68,8)	20 (71,4)	49 (49,5)	15 (17,2)	<0,001
VKH, n(%)	69 (14,7)	1 (0,4)	0	15 (15,2)	49 (56,3)	<0,001
SpA, n(%)	29 (6,2)	28 (11,3)	1 (3,6)	0	0	<0,001
AIJ, n(%)	19 (4,1)	17 (6,9)	0	0	2 (2,3)	0,01
Sarcoidosis, n(%)	19 (4,1)	9 (3,6)	2 (7,1)	5 (5,1)	2 (2,3)	0,52
Behçet, n(%)	17 (3,6)	0	2 (7,1)	5 (5,1)	9 (10,3)	<0,001
Otras, n(%)	60 (12,8)	22 (8,9)	3 (10,8)	26 (26,3)	7 (8,1)	0,003
Agudo, n(%)	128 (27,4)	89 (35,9)	8 (29,6)	23 (23,5)	8 (9,2)	<0,001
Crónico, n(%)	254 (54,4)	100 (40,2)	14 (5,6)	62 (24,9)	73 (29,3)	<0,001
Bilateral, n(%)	231 (49,8)	84 (34)	17 (60,7)	52 (53,1)	72 (84,7)	<0,001
Súbita, n(%)	334 (72,9)	148 (60,4)	20 (71,4)	94 (94,9)	69 (83,1)	<0,001
Limitada, n(%)	156 (33,6)	95 (38,5)	12 (44,4)	22 (22,2)	27 (32,1)	0,02
Remisión, n(%)	249 (54,1)	120 (48,6)	16 (57,1)	63 (66,3)	50 (60,2)	0,02
AVOD al diagnóstico, media (DS)	6,4 (3,6)	7,4 (2,9)	5,7 (4)	5,6 (3,9)	4,8 (3,9)	<0,001
AVOI al diagnóstico, media (DS)	6,5 (3,6)	7,8 (2,7)	6,3 (3,9)	5,3 (3,9)	4,2 (3,7)	<0,001
Manifestaciones extraoculares, n(%)	118 (25,2)	66 (26,7)	6 (21,4)	17 (17,2)	28 (32,2)	0,11
Tratamientos sistémicos, n(%)	267 (57,1)	100 (40,3)	19 (70,4)	65 (65,7)	76 (87,4)	<0,001
Corticoides, n(%)	224 (47,8)	69 (27,9)	17 (60,7)	60 (60,6)	71 (81,6)	<0,001
Agentes no biológicos, n(%)	174 (37,2)	60 (24,2)	15 (55,6)	37 (37,4)	55 (63,2)	< 0,001
Biológicos, n(%)	53 (11,3)	26 (10,5)	4 (14,8)	8 (8,1)	12 (13,8)	0,51

## NIVELES DE EXPRESIÓN DE SMAD7 EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA COMO POSIBLE BIOMARCADOR DE ACTIVIDAD

Matías Preisegger<sup>1</sup>, Pamela Vázquez<sup>1</sup>, Ricardo Dewey<sup>1</sup>, Cristian Alejandro Benítez<sup>2</sup>, Graciela Betancur<sup>3</sup>, María Julia Papagno<sup>4</sup>, Jorge Velasco<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Intech (CONICET-UNSAM), <sup>2</sup>Hospital Nacional Alejandro Posadas, <sup>3</sup>Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce" Néstor Carlos Kirchner, <sup>4</sup>Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce", <sup>5</sup>Instituto Médico CER

**Objetivos:** Estudiar la potencial relación entre SMAD7 y la actividad de AR, mediante la evaluación de los niveles de ARNm de SMAD7 en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con distintos grados de actividad de la enfermedad.

**Materiales y métodos:** Se obtuvo sangre periférica por flebotomía de 49 pacientes con AR (ACR/EULAR 2010) con distintos grados de actividad de la enfermedad determinado por DAS28-PCR. Se consignaron variables sociodemográficas, comorbilidades, características de la enfermedad, tiempo de evolución y tratamiento. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación

del Instituto Médico CER y luego de la firma de consentimiento informado. Células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) fueron purificadas mediante centrifugación en gradiente de Ficoll-Paque™ PLUS. Luego de la purificación se determinó su grado de pureza mediante contador hematológico (Ruby). Se purificó el ARN total, se generó el ADN copia y se realizó la cuantificación de los niveles de expresión del gen SMAD7 mediante RT-qPCR, con primers específicos. Para ello se siguieron estrictamente las guías MIQE (*Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments*). Finalmente se determinó por RT-qPCR la expresión relativa de SMAD7 en

triplicados y utilizando beta microglobulina (B2M) como gen de referencia. Los valores de expresión relativa del gen SMAD7 fueron correlacionados con el DAS28-PCR de cada paciente mediante la prueba de Spearman, la comparación de medianas fue realizada mediante la prueba de t de Welch's y la capacidad discriminativa del test diagnóstico mediante curva ROC, utilizando el software Graphpad Prism 8. Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

**Resultados:** Se estudiaron 49 pacientes con AR según criterios ACR EULAR 2010, con una edad mediana de 49 años (RIC 42-60), tiempo de evolución de enfermedad fue de m 23 meses (RIC 3,2-78), el 44,8% (n=22), se reportaron comorbilidades en el 44,8% (n=22), exposición al tabaco 44,8% (n=22). Fueron positivos para FR 77% (n=24/31) y para Accp 91,7% (n= 22/24). En cuanto a los reactantes de fase aguda se reportó una ERS m de 27,1 mmh (RIC 11.2-45.5) y una PCR m 0,48 mg/dl (RIC 0,16 -0,93). El HAQ m 0.5 (RIC 0.12-1.5) Y el DAS28 PCR m 2.9 (RIC 1.6-4.35). Los pacientes fueron tratados en un 97,9% (n=47) con metotrexato en monoterapia, corticoides 51% (n=25), AINES 12,2% (n=6). Se pudo observar que los niveles de expresión relativos del gen SMAD7 en PBMCs de pacientes con AR (N=49) es variable, y que esas variaciones se correlacionan negativamente con la actividad de la enfermedad determinada por DAS28-PCR (coeficiente de Spearman  $r_s = -0,58$ , valor  $p < 0,0001$ ). A su vez, se reporta que los

niveles relativos de expresión del gen SMAD7 permiten discriminar con una alta significancia estadística entre poblaciones de pacientes agrupados por remisión/baja actividad respecto de pacientes con moderada/alta actividad determinada por DAS28-PCR (AUC=0.81;  $p=0,0002$ ).

**Conclusiones:** La correlación negativa aquí encontrada entre los niveles de expresión relativos del gen SMAD7 en PBMCs y la actividad de AR brinda evidencias iniciales acerca de variaciones de este gen en la enfermedad. Nuestro descubrimiento brinda evidencias preliminares de que la evaluación de los niveles de expresión relativa del gen SMAD7 en PBMCs podría representar un método objetivo alternativo al DAS28-PCR para la determinación de actividad de los pacientes con AR, principalmente para la clasificación de pacientes en remisión y baja actividad de aquellos que presentan actividad moderada y alta. La correlación negativa aquí encontrada entre los niveles de expresión relativos del gen SMAD7 en PBMCs y la actividad de AR brinda evidencias iniciales acerca de variaciones de este gen en la enfermedad. Nuestro descubrimiento brinda evidencias preliminares de que la evaluación de los niveles de expresión relativa del gen SMAD7 en PBMCs podría representar un método objetivo alternativo al DAS28-PCR para la determinación de actividad de los pacientes con AR, principalmente para la clasificación de pacientes en remisión y baja actividad de aquellos que presentan actividad moderada y alta.

## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL SECUNDARIA A VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES

Paula María Corbalan<sup>1</sup>, Mariana Pera<sup>1</sup>, Gabriela Vanesa Espasa<sup>1</sup>, María Lilia Leguizamón<sup>1</sup>, Ana Lucía Barbaglia<sup>1</sup>, María Constanza Bertolaccini<sup>1</sup>, Luciana González Lucero<sup>1</sup>, Héctor Raúl Sueldo<sup>1</sup>, Rosana Nieves Chehín<sup>2</sup>, Rodrigo Hernán Tomas-Grau<sup>2</sup>, Diego Ploper<sup>2</sup>, Esteban Vera Pinguitore<sup>2</sup>, Benjamín Socías<sup>2</sup>, César Luis Ávila<sup>2</sup>, Silvia Inés Cazorla<sup>3</sup>, Carolina Maldonado Galdeano<sup>3</sup>, Verónica Inés Bellomio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ángel C. Padilla, <sup>2</sup>Instituto de Investigación en Medicina Molecular y Celular Aplicada (IMMCA),

<sup>3</sup>Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA)

**Introducción:** Los pacientes con enfermedades autoinmunes presentan una respuesta inmune alterada como consecuencia de su propia enfermedad y tratamientos recibidos, confiriéndoles mayor riesgo de infecciones y menor respuesta humoral a la vacunación. Al inicio de este estudio, tres vacunas contra SARS-Cov-2 estaban disponibles para su aplicación en nuestro país (Sputnik V, Covishield y Sinopharm). Como antecedente, un estudio realizado en 2020 en Personal de Salud de Tucumán vacunado con Sputnik V demostró que los anticuerpos IgG contra el dominio de unión al receptor de la proteína Spike (S-RBD) estuvieron presentes en 48% de los pacientes posterior a la primera dosis y en 97% posterior a la segunda. Hasta el momento existe escasa información sobre la respuesta inmune humoral asociada a la vacunación contra SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes.

**Objetivos:** 1) Evaluar la respuesta inmune humoral a vacunas para SARS-CoV-2 mediante la determinación de anticuerpos IgG anti S-RBD en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes; 2) Comparar la

respuesta inmune humoral entre pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y otras enfermedades reumatológicas autoinmunes; 3) Analizar las variables asociadas a la respuesta inmune humoral.

**Materiales y métodos:** Estudio prospectivo observacional. Se incluyeron pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes que recibieron vacunación para SARS-CoV-2 a partir de junio de 2021. Se consignaron variables sociodemográficas, comorbilidades, relacionadas a la enfermedad, a vacunación y a infección por SARS-CoV-2. Para evaluar la respuesta inmune humoral se determinaron los títulos de anticuerpos neutralizantes IgG anti S-RBD por ELISA "In House", test desarrollado y validado en IMMCA (Instituto de Medicina Molecular y Celular Aplicada - CONICET) con un título de corte de 200. Los dosajes se realizaron: el día de la 1° dosis (T0), a los 14 ± 2 días luego de la 1° dosis (T1), el día de la 2° dosis ± 1 día (T2), entre 21 y 45 días posteriores a la 2° dosis (T3), a los 6 meses (T4) y a los 12 meses (T5) del esquema completo de vacunación.

**Resultados:** Al momento del análisis se incluyeron 67 pacientes, 91% mujeres y 92,4% amerindios, la edad media

fue de  $40,7 \pm 11,3$  años; 52,2% (35) tenía diagnóstico de LES, AR 14,9%, ESP 7,5%, AIJ 7,5%, vasculitis sistémicas 7,5% y otras 10,1%, con un tiempo de evolución de la enfermedad de  $12,05 \pm 7,5$  años. Un 41,8% y 14,9% presentaban baja y moderada actividad de la enfermedad respectivamente previo a la vacunación. El 36,4% se encontraban en tratamiento corticoideo, con una dosis media de prednisona de  $3,8 \pm 7,7$  mg/día. El 87,9% se encontraba en tratamiento con algún FARME al momento del T0: 50% con HCQ, 16,7% con MTX y 17,9% con terapia biológica. El 26% de los pacientes tuvo COVID previo (11,8% asintomáticos, 76,5% síntomas leves y 11,8% requirieron internación en sala general). Las vacunas aplicadas fueron: Sputnik V 26,2%, Astrazeneca 39,3%, Sinopharm 34,4%. El 49,2% presentó efectos adversos a la primera dosis de los cuales ninguno fue severo. Al T0, el 70,1% de los pacientes no presentaba anticuerpos IgG anti S-RBD. La media de anticuerpos al T0 fue  $305,5 \pm 912,8$ . Al T1, sólo el 50% de los pacientes presentó anticuerpos positivos, con una media de  $1402,4 \pm 2114,4$ . Los títulos medios por vacuna al T1 fueron: Sputnik V  $1395,3 \pm 2243,8$ ; Astrazeneca  $2164,6 \pm 2511,1$ ; Sinopharm  $658,9 \pm 1293,8$ . Al T2, 55,3% de los pacientes tenía anticuer-

pos detectables con una media de  $1221,2 \pm 1832$ . No hubo diferencias estadísticas significativas en los niveles de anticuerpos IgG anti S-RBD entre pacientes con LES y el resto de enfermedades reumatológicas en ninguno de los tiempos (T0  $p=0,98$ ; T1  $p=0,79$ ; T2  $p=0,74$ ). Los títulos de anticuerpos fueron similares en los diferentes tiempos según vacunas aplicadas ( $p=NS$ ). Los pacientes que tuvieron infección por SARS-CoV-2 previa a la vacunación presentaron mayores títulos de anticuerpos tanto en T1 ( $p=0,012$ ) como en T2 ( $p=0,049$ ). No se encontró correlación entre dosis de corticoides y niveles de anticuerpos anti S-RBD. Seroconversión de anti S-RBD no se asoció a comorbilidades ni terapia con FARME.

**Conclusiones:** En este primer corte, los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes presentaron 55,3% de seroconversión asociada a la primera dosis de vacuna para SARS-CoV-2. No hubo diferencias entre las distintas enfermedades reumatológicas, tratamientos recibidos y vacunas aplicadas. La infección por SARS-CoV-2 previa a la vacunación mejoró la respuesta inmune humoral en esta cohorte.

## FACTORES ASOCIADOS A HOSPITALIZACIÓN Y MUERTE POR COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS: DATOS DEL REGISTRO SAR-COVID

Carolina Ayelen Isnardi<sup>1</sup>, Rosana M. Quintana<sup>1</sup>, Karen Roberts<sup>1</sup>, María Gimena Gómez<sup>1</sup>, Roberto Miguel Báez<sup>2</sup>, Cecilia Pisoni<sup>2</sup>, Gelsomina Alle<sup>2</sup>, María de Los Ángeles Severina<sup>2</sup>, Romina Tanten<sup>2</sup>, Edson Javier Velozo<sup>2</sup>, Mariana Pera<sup>2</sup>, Adriana Karina Cogo<sup>2</sup>, Carla Gimena Alonso<sup>2</sup>, Hernán Maldonado Ficco<sup>2</sup>, Dora Pereira<sup>2</sup>, Micaela Ana Cosatti<sup>2</sup>, Cecilia Asnal<sup>2</sup>, Sabrina de la Vega Fernández<sup>2</sup>, María Alejandra Medina<sup>2</sup>, María Marcela Schmid<sup>2</sup>, María Soledad Gálvez Elkin<sup>2</sup>, Julia Scafati<sup>2</sup>, Gisela Paola Pendon<sup>2</sup>, Luciana Casalla<sup>2</sup>, Marina Laura Werner<sup>2</sup>, Carolina Aeschlimann<sup>2</sup>, Ana María Bertoli<sup>2</sup>, Julieta Silvana Morbiducci<sup>2</sup>, Luciana González Lucero<sup>2</sup>, Gustavo Fabián Rodríguez Gil<sup>2</sup>, Natalia Lili Cucchiario<sup>2</sup>, Sandra Petruzzelli<sup>2</sup>, Tatiana Barbich<sup>2</sup>, Silvana Conti<sup>2</sup>, María Daniela Alonso López<sup>2</sup>, Jessica Luciana Tomas<sup>2</sup>, Carla Maldini<sup>2</sup>, Jonathan Eliseo Rebak<sup>2</sup>, Susana I Pineda<sup>2</sup>, Pablo Jorge Maid<sup>2</sup>, Jonatan Marcos Mareco<sup>2</sup>, Débora Guaglianone<sup>1</sup>, Sabrina Valeria Porta<sup>2</sup>, Natalia Morales<sup>2</sup>, María Eugenia Bedoya<sup>2</sup>, Boris Kisluk<sup>2</sup>, María Sol Castaños Menescardi<sup>2</sup>, Guillermo J Pons-Estel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR), <sup>2</sup>Investigador del Registro Sar-Covid

**Objetivos:** Evaluar las características clínicas y el desenlace de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas del registro SAR-COVID e identificar factores asociados a la hospitalización, requerimiento de asistencia respiratoria y muerte.

**Materiales y métodos:** SAR-COVID es un registro nacional, multicéntrico, longitudinal y observacional, en el que se incluyen de forma consecutiva pacientes,  $\geq 18$  años, con diagnóstico de enfermedad reumática con infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR o serología positiva) entre el 13/08/20 y el 31/07/21. Se registraron datos sociodemográficos, comorbilidades, enfermedad reumática subyacente y su tratamiento, características clínicas y de laboratorio, complicaciones y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Medidas de desenlace: hospitalización, asistencia respiratoria (dispositivo de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva -VMNI- e invasiva -VMI-) y muerte. Análisis estadístico: análisis descriptivo. Prueba Chi<sup>2</sup>, Fischer,

prueba T, prueba U de Mann-Whitney, ANOVA. Regresión logística múltiple.

**Resultados:** Se incluyeron 1.915 pacientes, 81% de sexo femenino, con una edad media de  $51 \pm 14$  años. Las enfermedades reumáticas más frecuentes fueron artritis reumatoidea (42%) y lupus eritematoso sistémico (16%). La mayoría se encontraba en remisión o baja actividad de la enfermedad (78%) al momento de la infección y 48% presentaba comorbilidades, siendo las más frecuentes hipertensión arterial, obesidad y dislipemia. El 36% recibía tratamiento con glucocorticoides, 50% drogas modificadoras de la enfermedad (DME) convencionales, 17% DME biológicas y 4% pequeñas moléculas. El 27% requirió hospitalización, el 8% en unidad de terapia intensiva y 83 (4%) pacientes fallecieron por COVID-19. Durante la internación, 9% requirió VMNI o dispositivos de oxígeno a alto flujo y 17% VMI. El sexo masculino (23%vs18%), tener más de 65 años (31%vs13%), cobertura de salud pú-

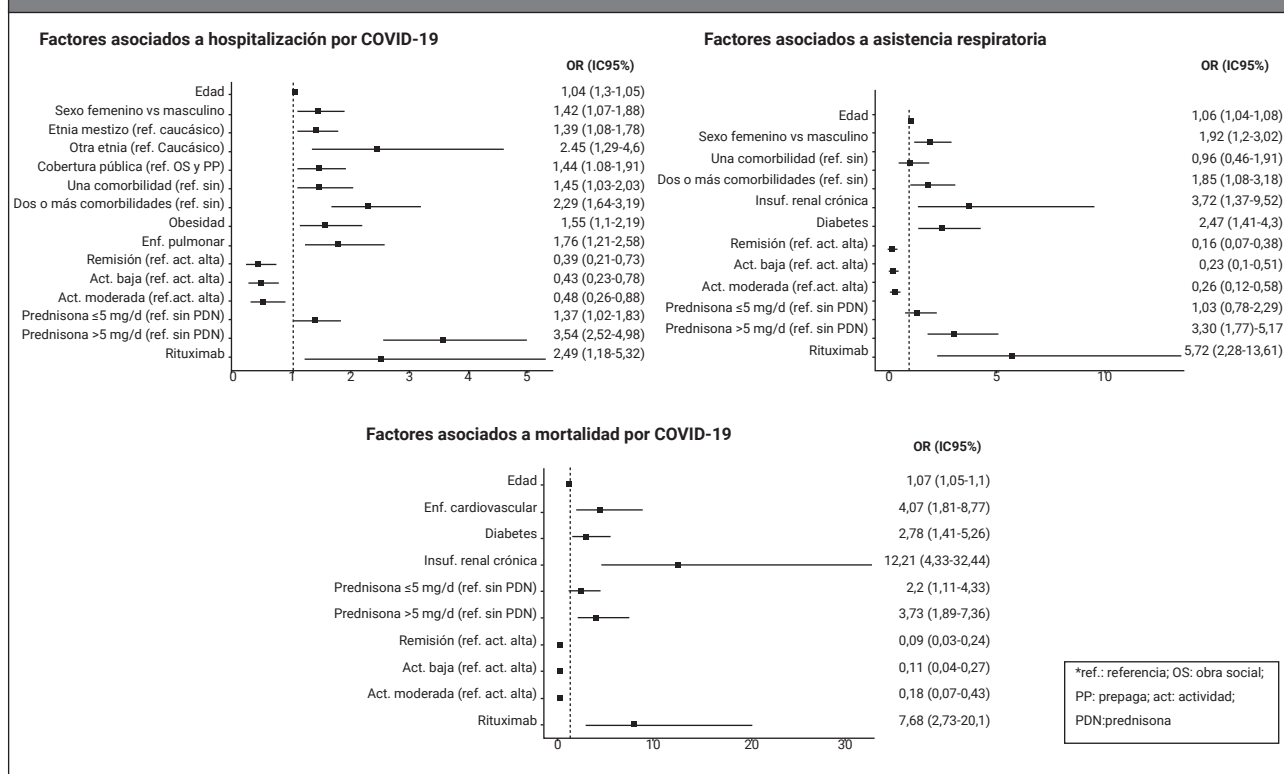


blica (33%vs25%), el diagnóstico de vasculitis (6%vs2%) y de esclerosis sistémica (6%vs4%), la presencia de comorbilidades (71%vs40%), la alta actividad de la enfermedad (8%vs2%), el uso de glucocorticoides (51%vs31%), azatioprina (6%vs3%), ciclofosfamida (0,8%vs0,1%) y rituximab (4%vs1%) se asociaron a mayor frecuencia de hospitalización. Por el contrario, tener espondiloartritis (7%vs11%), usar metotrexato (33%vs39%) e inhibidores de TNF (7%vs12%) se asociaron con menor frecuencia de hospitalización. Asimismo, el sexo masculino (30%vs18%), tener más de 65 años (46%vs16%), el diagnóstico de vasculitis (14%vs3%), la presencia de comorbilidades (77%vs46%), la alta actividad de la enfermedad (14%vs3%), el uso de glucocorticoides (59%vs35%), azatioprina (9%vs4%) y rituximab (9%vs2%) se asociaron a mayor frecuencia de asistencia respiratoria. Por último, la mortalidad se asoció al sexo masculino (28%vs19%), tener más de 65 años (49%vs16%), al diagnóstico de vasculitis (17%vs3%), la presencia de comorbilidades (80%vs46%), la alta actividad

de la enfermedad (19%vs3%), el uso de glucocorticoides (68%vs35%) y rituximab (11%vs2%). En los modelos de análisis multivariado, utilizando como variables dependientes los tres desenlaces establecidos, la edad, el sexo masculino, la presencia de comorbilidades y mayor número de las mismas se asociaron a peor pronóstico. Asimismo, la etnia mestiza y la cobertura de salud pública se asociaron a mayores probabilidades de ser hospitalizado. En relación a la enfermedad reumática, mayor actividad de la misma, el uso de glucocorticoides y el tratamiento con rituximab se asociaron a mayores chances de hospitalización, requerimiento de asistencia respiratoria y muerte (Figura 1).

**Conclusiones:** Además de los factores de mal pronóstico conocidos, en esta cohorte de pacientes con enfermedades reumáticas hemos detectado que la alta actividad de la enfermedad, el tratamiento con glucocorticoides, independientemente de la dosis y con rituximab se han asociado a peores desenlaces de la infección por SARS-CoV-2.

Figura 1: Factores asociados a mal pronóstico de la COVID-19.



Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



## Reglamento de publicaciones

### Historial de la revista

La primera publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología fue el Boletín de la Liga Argentina contra el Reumatismo, cuyo primer número apareció en octubre de 1938. En 1950 fue reemplazado por los Archivos Argentinos de Reumatología. En junio de 1990 se edita el primer número de la Revista Argentina de Reumatología, publicación científica que se constituye en el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Reumatología. Desde entonces y hasta la actualidad, esta revista se ha publicado en forma ininterrumpida gracias al esfuerzo incansable de un gran número de prestigiosos reumatólogos que han aportado su producción científica como autores, o que han colaborado como editores, miembros del comité científico o revisores.

### Equipo editorial

Dr. Dario Scublinsky, Editor jefe

### Editores de sección

Dra. Marina García Carrasco, Dr. Ignacio Gandino

### Asistente de edición e indexación

Bibl. Gabriela Tielas

### Editores anteriores

Dr. Enrique Soriano

Dr. Julio Hofman

Dr. José Maldonado Cocco

### Revista fundada por:

Dr. Armando Maccagno

### Características de la publicación

#### Enfoque y alcance

**Contenidos científicos en el área de Reumatología.** Comprende tanto las patologías articulares, de partes blandas y enfermedades autoinmunes, así como sus métodos diagnósticos y terapéutica. Se incluyen estudios epidemiológicos vinculados al área, estudios de casos y controles, cohortes, estudios observacionales, reportes de casos y revisiones. Además, se reciben "Cartas al editor". Las "Editoriales" de temas especiales son sólo por invitación. Para casos especiales, si el autor no utiliza como idioma el español, puede ser publicado en inglés. "Proceso de evaluación por pares"

#### Proceso de evaluación por pares

La revista tiene revisores permanentes en cada tema así como evaluadores externos y nuevos expertos que se van incorporando al staff. El editor de cada sección envía el trabajo a dos revisores ciegos. La devolución del trabajo revisado será en un plazo de 30 días exceptuando el período de receso de verano e invernal cuyo tiempo puede ser más prolongado. La aceptación de un trabajo dependerá de la aprobación inicial del editor así como la evaluación posterior de los revisores. Algunos trabajos son aceptados con mínimos cambios o aclaraciones. La aceptación final de un artículo puede llevar más de 30 días si requiere de varias revisiones, de un trabajo

intensivo hasta llegar a una versión publicable o se desista de la publicación por parte de los autores o el editor.

El Comité de edición se reserva el derecho de efectuar las correcciones de estilo o eventualmente en la redacción de ciertas frases o expresiones cuando no resultaran claras.

### Frecuencia de publicación:

La Revista Argentina de Reumatología, es una publicación trimestral. Se publican 4 números al año. Suelen publicarse ediciones extra, ya sea con los abstracts del Congreso nacional o con Guías de Práctica Clínica elaboradas por la Sociedad Argentina de Reumatología.

### Política de acceso abierto

Esta revista provee acceso libre inmediato a su contenido bajo el principio de que hacer disponible gratuitamente la investigación a los profesionales de la salud, lo cual fomenta un mayor intercambio de conocimiento global.

### Reglamento de publicación

#### Requerimientos generales de la publicación

- Todo estudio con humanos o de manejo de datos sensibles debe ir acompañado con la respectiva aprobación de un comité de ética o declaración de la intervención del mismo a manera de declaración jurada.
- Todo estudio con animales de experimentación debe ir acompañado por una declaración de que no se ha transgredido el derecho de los animales de investigación de acuerdo a las normas/pautas vigentes.
- Los contenidos de los trabajos y casos publicados deben ser verídicos, basados en datos reales. Con el envío de un trabajo de investigación o caso clínico, se asume dicha veracidad. La detección o denuncia de falsedad en los mismos puede ser motivo de acciones legales hacia los autores para el caso de que el trabajo ya haya sido publicado en esta revista.
- No se reciben trabajos que ya hayan sido publicados en otras revistas. Se aceptarán reportes parciales o datos que hayan sido utilizados en otro trabajo si se encuentran diferencias con el primero. En caso de someter a evaluación a un trabajo con estas características se debe dar aviso al editor enviando el trabajo ya publicado para que sea valorado al momento de la aceptación del artículo enviado a esta publicación.
- Conflictos de interés: todo trabajo subvencionado por la industria farmacéutica o entidad con fines de lucro así como entidades universitarias u otras que han fondeado el trabajo, deben ser aclaradas en un ítem titulado "Conflictos de interés" que debe figurar luego del resumen en inglés en caso de que sea menor a dos líneas, o al final del trabajo y antes de la bibliografía en caso de que sea una declaración detallada.

#### Guía para autores

En la primera página de las distintas colaboraciones deberá constar: título en castellano y en inglés, apellidos y nombres completos de los autores, centro donde se realizó el trabajo, dirección del mismo y mail de contacto para la correspondencia o petición de separatas.

## Secciones de la revista:

**Editorial:** contribución solicitada por el Comité a un experto, quien desde el punto de vista personal escribirá sobre temas de interés actual. Su extensión máxima será de 5 páginas.

**Artículos originales:** presentación de una experiencia científica original, personal o grupal, que contribuya al progreso de la especialidad. El texto tendrá una extensión máxima de 20 páginas. Los distintos ítems figurarán en el siguiente orden: resumen en castellano e inglés de hasta 200 palabras, palabras clave (3 a 10), introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía. Se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas.

**Actualizaciones:** puesta al día sobre determinados temas de interés, expuestos en forma sintética. No deberá exceder las 10 páginas, pudiendo incluir 2 tablas y 2 figuras. Debe estar correctamente citada.

**Casos clínicos:** descripción de un caso de rara observación que suponga un aporte importante al conocimiento del tema. Su extensión máxima será de 10 páginas. Constará de resumen en castellano y en inglés, descripción y discusión del caso y bibliografía (no más de 15 citas). Se admitirán hasta 4 figuras y 4 tablas.

**Diagnóstico por imágenes:** presentación de un caso problema en base al diagnóstico por imágenes, con datos clínicos imprescindibles y secuencia de estudios realizados para llegar al diagnóstico definitivo. Se aceptarán hasta 6 figuras.

**Cartas de lectores:** comentarios acerca de los artículos publicados previamente. No deberán superar las 4 páginas, pudiendo incluir una sola tabla o figura y hasta 6 citas bibliográficas.

## Material ilustrativo en los trabajos:

- **Tablas:** debe presentarse una sola tabla por página. Se enviará en formato electrónico en archivo Excel o tabla inserta en Word en archivo aparte del texto. Cada tabla debe ir numerada con números romanos y encabezada por el enunciado o título. Las tablas deberán ir citadas en el texto por orden consecutivo. Todas las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie de la tabla. Asimismo, se identificarán de forma precisa las medidas estadísticas empleadas. Cuando se haya efectuado un estudio estadístico se indicará a pie de tabla el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla. El orden de los signos de llamada será el siguiente: \* si hay una única llamada; letras minúsculas en orden alfabético (a, b, c...) si hay dos o más llamadas. Para su envío deberán estar realizadas en Microsoft Word o Excel, no aceptándose tablas escaneadas.

- **Gráficos (figuras):** podrán ser elaborados con computadora únicamente en programa vectorial (Corel Draw, Adobe Illustrator), algún programa de estadística reconocido con un editor de gráficos asociado, o en programa de planilla de cálculos (Excel). Se enviarán como archivos externos al archivo principal de textos; deberán estar nombrados con el número de figura, enviando un archivo por gráfico. Si se envían escaneados, modalidad poco conveniente, se deberán seguir las pautas indicadas para fotografías. Si se incluyen dibujos especiales a mano alzada en papel, deberán estar dibujados en tinta negra sobre papel blanco que garantice un buen contraste.

- **Fotografías:** se seleccionarán procurando que sean de buena calidad. Tendrán igual sistema de numeración que los gráficos. Es muy importante las fotos estén en alta resolución; se presentarán de modo que los cuerpos opacos (huesos, sustancias de contraste) aparezcan en blanco. Se recomienda para las fotos una calidad en HD o equivalente. Las fotos deberán estar guardadas en los formatos tiff, JPG o png. No se aceptarán fotos ni gráficos incluidos dentro de Power Point o Word debiendo ser enviados como archivos externos. El archivo deberá estar identificado en el paquete de archivos enviado.

- **Pies de figuras:** deberán ir numeradas según su secuencia correspondiente y a doble espacio. En ellas se explicará el contenido de la ilustración, así como el significado de los signos, flechas, números y abreviaturas que pueda haber. En las reproducciones histológicas se especificará el aumento y el método de tinción.

- **Citas bibliográficas:** se redactarán según normas internacionales. Las mismas pueden consultarse en: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit\\_format.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html).

Format: NLM.

Ejemplo: *Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, Patel N, Hagino O; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 May;9(5):522-532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676590; PMCID: PMC8078879.*

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos artículos que juzgue inapropiados, así como de proponer o realizar modificaciones cuando lo considere necesario.

## Editorial

Contribución solicitada por el Comité a un experto, quien desde el punto de vista personal escribirá sobre temas de interés actual. Su extensión máxima será de 3 páginas o a convenir con el editor.

No se puede submitir una editorial. Es sólo por invitación del editor. Por excepción, un experto en un tema podría proponerse para llevar a cabo una editorial, más aún si se relaciona con un trabajo publicado en ese mismo número en la revista.

## Artículo Original

Presentación de un trabajo científico original, personal o grupal, que contribuya al progreso de la especialidad. El texto tendrá una extensión máxima de 15 páginas. Los distintos ítems figurarán en el siguiente orden:

1. Título en castellano
2. Título en inglés
3. Autores: Apellido y nombre. Si el estudio es multicéntrico, deberá agregarse la cita (numérica en superíndice) y luego, al finalizar la lista de autores, se detallará el lugar de pertenencia en el orden citado.
4. Mail de contacto. Es recomendable que sea el del primer autor.
5. Resumen en castellano de hasta 200 palabras.
6. Palabras clave en castellano.
7. Resumen en inglés de hasta 200 palabras.
8. Palabras clave en inglés.
9. Artículo propiamente dicho: debe constar de introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía. Se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas. Las figuras y las tablas deben estar intercaladas en el texto de acuerdo a su orden de citación (no todo al final del texto)
10. En Material y métodos, en el caso de un artículo original, no olvidar de describir el método estadístico. Tampoco debe omitirse si el estudio contó con un consentimiento informado y fue aprobado por un comité de ética. Todos los estudios con pacientes en los cuales haya habido una intervención o se hayan manipulado datos sensibles debe contener una aprobación ética que deberá estar indicada en el trabajo.
11. La discusión debe ser pertinente y orientada hacia el tema investigado. La conclusión debe ser breve y basada en el trabajo realizado.
12. Si hubo conflictos de interés o aportes financieros al estudio, estos deben ser aclarados.
13. Las citas bibliográficas deben contemplar el estándar siguiente al momento de redactarlas. Ejemplo: *Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al.*

1. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337-342

2. Figuras, gráficos, tablas, fotos: deben llevar un número correlativo según el momento en que son citadas. Todas ellas deben tener un título. Eventualmente pueden tener una breve explicación.

#### **Actualizaciones/ Revisiones**

Puesta al día sobre determinados temas de interés, expuestos en forma sintética. No deberá exceder las 10 páginas, pudiendo incluir 2 tablas y 2 figuras. Se deberán agregar "Lecturas recomendadas" en número no mayor a 10 citas, más las citas correspondientes que surgen desde el texto.

Constará de:

1. Título en castellano
2. Título en inglés
3. Autores: Apellido y nombre. Si el estudio es multicéntrico, deberá agregarse la cita (numérica en superíndice) y luego, al finalizar la lista de autores, se detallará el lugar de pertenencia en el orden citado.
4. Mail de contacto. Es recomendable que sea el del primer autor.
5. Resumen en castellano de hasta 200 palabras.
6. Palabras clave en castellano.
7. Resumen en inglés de hasta 200 palabras.
8. Palabras clave en inglés.
9. Si hubo conflictos de interés o aportes financieros al artículo, estos deben ser aclarados.
10. Las citas bibliográficas deben contemplar el estándar siguiente al momento de redactarlas. Ejemplo: Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337-342
11. Figuras, gráficos, tablas, fotos: deben llevar un número correlativo según el momento en que son citadas. Todas ellas deben tener un título. Eventualmente pueden tener una breve explicación.

#### **Caso Clínico**

Descripción de un caso o conjunto de casos de rara observación o con características particulares que suponga un aporte al conocimiento del tema. Su extensión máxima será de 5 páginas. Constará de resumen en castellano y en inglés, palabras claves en castellano e inglés, descripción y discusión del caso y bibliografía (no más de 15 citas). Se admitirán hasta 4 figuras y 4 tablas.

Requisitos:

1. Título en castellano
2. Título en inglés
3. Autores: Apellido y nombre. Si es una publicación multicéntrica, deberá agregarse la cita (numérica en superíndice) y luego, al finalizar la lista de autores, se detallará el lugar de pertenencia en el orden citado.
4. Mail de contacto. Es recomendable que sea el del primer autor.
5. Resumen en castellano.
6. Palabras clave en castellano.
7. Resumen en inglés.
8. Palabras clave en inglés.
9. Si hubo conflictos de interés o aportes financieros al artículo, estos deben ser aclarados.
10. Las citas bibliográficas deben contemplar el estándar siguiente al momento de redactarlas. Ejemplo: Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337-342

11. Figuras, gráficos, tablas, fotos: deben llevar un número correlativo según el momento en que son citadas. Todas ellas deben tener un título. Eventualmente pueden tener una breve explicación.

#### **Diagnóstico por Imagen**

Presentación de un caso problema en base al diagnóstico por imágenes, con datos clínicos imprescindibles y secuencia de estudios realizados para llegar al diagnóstico definitivo. Se aceptarán hasta 6 figuras.

#### **Carta de Lectores**

Comentarios acerca de los artículos publicados previamente. No deberán superar las 3 páginas, pudiendo incluir una sola tabla o figura y hasta 6 citas bibliográficas.

#### **Declaración de privacidad**

Los nombres y direcciones de e-correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona ajena a la misma. Se exceptúa el mail de contacto que debe figurar en cada artículo.

#### **Envíos**

El registro y el inicio de sesión son necesarios para enviar elementos en línea y para comprobar el estado de los envíos recientes. Ir a iniciar sesión a una cuenta existente o Registrar una nueva cuenta.

#### **Lista de comprobación para la preparación de envíos**

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

El artículo enviado no ha sido publicado previamente, ni se ha presentado a otra revista.

Los archivos están enviados en formato Microsoft Word. Se han añadido direcciones web para las referencias donde ha sido posible.

El texto tiene interlineado simple; el tamaño de fuente es 12 puntos; se usa cursiva en vez de subrayado (exceptuando las direcciones URL); y todas las ilustraciones, figuras y tablas están dentro del texto en el sitio que les corresponde y no al final del todo.

El texto se adecua a los requerimientos bibliográficos y de estilo indicados en las GUIAS PARA LOS AUTORES

#### **Envíos ante falla del sistema**

En caso de falla de la página web o la plataforma web que se prolongue más de 24 horas, se solicitará enviar un mail con el envío completo a revista@reumatologia.org.ar

#### **Declaración de privacidad**

Los nombres y direcciones de e-correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona ajena a la misma. Se exceptúa el mail de contacto que debe figurar en cada artículo.

#### **Contacto**

Callao 384 Piso 2 Dto 6, CABA, Buenos Aires, Argentina. (C1022AAQ)  
revista@reumatologia.org.ar

#### **Editor jefe**

dario.scublinsky@reumatologia.org.ar;  
darioscublinsky@yahoo.com.ar