

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 33 • Volumen 33 • N° 2 • Abril-junio de 2022 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de **Reumatología**

• EDITORIAL

• CARTA AL EDITOR

• ARTÍCULOS ORIGINALES

Impacto de la presencia de depresión y ansiedad en pacientes con artritis psoriásica

Frecuencia de infección por SARS-CoV-2. Datos del Congreso Argentino de Reumatología 2021

Neutropenia al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico

Hallazgos histológicos de glándulas salivales mayores y menores en pacientes con enfermedad relacionada a IgG4

• CASOS CLÍNICOS

Presentación inusual de infección por SARS-CoV-2, simulando púrpura de Schönlein Henoch

Vasculitis reumatoidea como manifestación extraarticular en dos casos

Sialoadenitis esclerosante asociada a enfermedad por IgG4: reporte de un caso

• REVISIÓN

Tenosinovitis en artritis reumatoidea, evaluación por ultrasonido y resonancia magnética

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

Darío Scublinsky

Editores de sección

Marina García Carrasco

Ignacio Gandino

Asistente de edición

María Laura de la Torre

Asistente de edición e indexación

Bibl. Gabriela Tielas

Editores jefe anteriores

Enrique Soriano

Julio Hofman

José Maldonado Cocco

Revisores de los últimos números (orden alfabético):

Cecilia Asnal

Nora Aste

Diego Baenas

Ana María Beron

Tomás Cazenave

Javier Cavallasca

Santiago Catalan Pellet

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Graciela Espada

Maximiliano Fenucci

Rodrigo García Salinas

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Karin Kirmayr

María José López Meiller

María del Rosario Maliandi

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Fabiana Montoya

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Marcos Rosemfett

Valeria Scaglioni

Marina Scolnik

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)

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 33 • Volumen 33 • Nº 2 • Abril-junio de 2022

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



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.

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

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

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 33 • Volumen 33 • Nº 2 • Abril-junio de 2022 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)

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

Curpaligüe 202 9º B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

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 Jujena
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; sitio web: www.reumatologia.org.ar

Sumario

EDITORIAL

Equipo Editorial de la Revista Argentina de Reumatología .. 49

CARTA AL EDITOR

Silvia Papasidero..... 50

ARTÍCULOS ORIGINALES

• **Impacto de la presencia de depresión y ansiedad en pacientes con artritis psoriásica**

Virginia Carrizo Abarza, Carolina Ayelén Isnardi, Emilce Edith Schneeberger, Tatiana Barbich, Gisele Luna, Joan Manuel Dapeña, Osvaldo Cerda, Magdalena Ida Cavalieri, Gustavo Citera..... 52

• **Frecuencia de infección por SARS-CoV-2 en asistentes a un congreso médico en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Datos del Congreso Argentino de Reumatología 2021**

Rosana Quintana, Carolina Isnardi, Alejandro Brigante, Guillermo Pons-Estel, Enrique R. Soriano, Gustavo Citera, Eduardo Mysler, Javier Rosa, Guillermo Berbotto, Verónica Bellomio, María Celina de la Vega... .. 67

• **Neutropenia al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico: prevalencia y correlaciones clínicas y serológicas. Nuestra cohorte**

Jonathan Rebak, Delmeza Yucra, Jorge Brigante, Adriana Hamauí, Diana Dubinsky..... 76

• **Hallazgos histológicos de glándulas salivales mayores y menores en pacientes con enfermedad relacionada a IgG4**

María Eugenia Correa Lemos, Romina Calvo, Alberto Ortiz, Sergio Paira 83

CASOS CLÍNICOS

• **Presentación inusual de infección por SARS-CoV-2 simulando púrpura de Schönlein Henoch (vasculitis por inmunoglobulina A)**

Andrea Sancilio, Ana Graziano, Pablo García Munitis, Paula Bresso, Mariela Bugalter, Paula Delgado 90

Summary

EDITORIAL

Editorial Team of the Argentine Journal of Rheumatology ... 49

LETTER TO THE EDITOR

Silvia Papasidero..... 50

ORIGINAL ARTICLES

• **Impact of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis**

Virginia Carrizo Abarza, Carolina Ayelén Isnardi, Emilce Edith Schneeberger, Tatiana Barbich, Gisele Luna, Joan Manuel Dapeña, Osvaldo Cerda, Magdalena Ida Cavalieri, Gustavo Citera..... 52

• **Frequency of SARS-CoV-2 infection in attendees at a medical congress in the Autonomous City of Buenos Aires. Data from the Argentine Congress of Rheumatology 2021**

Rosana Quintana, Carolina Isnardi, Alejandro Brigante, Guillermo Pons-Estel, Enrique R. Soriano, Gustavo Citera, Eduardo Mysler, Javier Rosa, Guillermo Berbotto, Verónica Bellomio, María Celina de la Vega... .. 67

• **Neutropenia at diagnosis of systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical and serological correlations. Our cohort**

Jonathan Rebak, Delmeza Yucra, Jorge Brigante, Adriana Hamauí, Diana Dubinsky..... 76

• **Histological findings of major and minor salivary glands in patients with IgG4 related disease**

María Eugenia Correa Lemos, Romina Calvo, Alberto Ortiz, Sergio Paira 83

CLINICAL CASES

• **Unusual presentation of SARS-CoV-2 infection simulating Schönlein Henoch purpura (immunoglobulin A vasculitis)**

Andrea Sancilio, Ana Graziano, Pablo García Munitis, Paula Bresso, Mariela Bugalter, Paula Delgado 90

• **Vasculitis reumatoidea como manifestación extraarticular en dos casos**

María Milena Pertuz Rebolledo, León Silvery, Cecilia Battaglia, Gustavo Medina, María José López Meiller97

• **Sialoadenitis esclerosante asociada a enfermedad por IgG4: reporte de un caso**

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, Leandro Lauman Ragoza, María Fernanda Sola, Constanza Giardullo, Agustina Busso, Marina Martínez, Marcelo Caldas, Rodrigo García, Facundo Nahuel Figueroa, Pablo Díaz Aguiar 101

REVISIÓN

• **Tenosinovitis en artritis reumatoidea, evaluación por ultrasonido y resonancia magnética**

Eliana Rebeca Serrano, Silvia Beatriz Papisidero, Cristina Hernández-Díaz, Lucio Ventura-Ríos 106

• **Rheumatoid vasculitis as an extra articular manifestation in two cases**

María Milena Pertuz Rebolledo, León Silvery, Cecilia Battaglia, Gustavo Medina, María José López Meiller97

• **Sclerosing sialadenitis associated with IgG4 disease: case report**

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, Leandro Lauman Ragoza, María Fernanda Sola, Constanza Giardullo, Agustina Busso, Marina Martínez, Marcelo Caldas, Rodrigo García, Facundo Nahuel Figueroa, Pablo Díaz Aguiar 101

REVIEW

• **Tenosynovitis in rheumatoid arthritis, ultrasound and magnetic resonance evaluation**

Eliana Rebeca Serrano, Silvia Beatriz Papisidero, Cristina Hernández-Díaz, Lucio Ventura-Ríos 106



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

ELIMINA EL DOLOR

Napru^x
Naproxeno



 Seguridad cardiovascular ¹

 Potencia antiinflamatoria

 Mayor duración de acción

✓ MÁS EFICAZ QUE OTROS AINES PARA DISMINUIR LA INTENSIDAD DEL DOLOR²

Napru^x 250 DOLOR LEVE	Napru^x 500 DOLOR CRÓNICO	Napru^x RAPID DOLOR AGUDO	Napru^x 750 AP ACCIÓN PROLONGADA	Napru^x DISTEN DOLOR MUSCULAR
-----------------------------------------------	--------------------------------------------------	--------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	------------------------------------------------------

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



Editorial

En este nuevo número de la Revista Argentina de Reumatología se publican cuatro trabajos originales, tres casos clínicos y una revisión.

El estudio del Dr. Gustavo Citera, junto con la Dra. Virginia Carrizo Abarza como primera autora, presenta los resultados de prevalencia de depresión y ansiedad en 100 pacientes con artritis psoriásica. En este trabajo, de excelente calidad científica, la presencia de estas manifestaciones se asoció a mayor actividad de la enfermedad; al respecto, los autores concluyen que la detección y el tratamiento de estos trastornos deben incluirse dentro de las estrategias de evaluación y seguimiento de estos pacientes.

Asimismo, se publica un interesante estudio sobre el compromiso de las glándulas salivales en pacientes con enfermedad por IgG4, en el cual se describen las biopsias realizadas y se comparan los hallazgos entre glándulas salivales mayores y menores.

Por su parte, el trabajo de Rebak y cols. analiza la frecuencia de neutropenia al momento del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, estudio con resultados interesantes y donde se tiene en cuenta también la posibilidad de que los fármacos utilizados puedan influir en los hallazgos.

También en esta edición se publican los resultados de la pesquisa realizada durante el Congreso Argentino de Reumatología 2021 en relación a la aparición de nuevos casos de COVID-19 durante el evento, y el intento de responder si este tipo de encuentros multitudinarios, con la implementación de las medidas de prevención adecuadas, puede ser viable en pandemia.

Esperamos que disfruten este número de la Revista y agradecemos a los autores y revisores por su significativo aporte científico.

*Equipo Editorial de la
Revista Argentina de Reumatología*

Carta al Editor

Realmente fue y es un honor para mi grupo de trabajo que el Dr. Gustavo Citera escribiera un editorial basado en nuestro artículo¹⁻², sobre todo siendo un referente nacional en lo que respecta a la evaluación y el tratamiento de los pacientes que padecen artritis reumatoidea (AR). También fue muy gratificante constatar que coincidimos en varios conceptos. Sin embargo, motiva esta carta el hecho que disiento con él en algunas de sus afirmaciones y me veo en la obligación de realizar algunas aclaraciones.

En primer lugar, considero que nuestro trabajo no coincide con los previos en diversos aspectos. Fue realizado en un hospital público, retrospectivo, el período de observación fue de 15 años y se incluyeron 102 pacientes; mientras que, el de Bartel y cols.³ se desarrolló en un centro privado, el lapso de tiempo consignado fue de 11 años y evaluaron 44 pacientes, sin consignar los motivos para la demora del inicio del tratamiento, y el de Collado y cols.⁴ (del cual participó el Dr. Citera) fue multicéntrico, los datos se recolectaron durante 2 meses, e incluyeron 111 pacientes de los cuales 37 recibieron tratamiento biológico y solo 25 concurrían a un hospital público para su atención. En ninguno se consignó la clinimetría al momento de indicar el tratamiento. Como mencionamos en el artículo, nosotros evidenciamos una demora para el inicio del tratamiento con un DMARb o DMARsd de 240 días (mediana), mientras que las medianas en los otros trabajos fueron muy inferiores (casi la mitad [110 días] en el de Collado y cols. y 39,5 días en el de Bartel y cols.).

Nuestro trabajo se realizó en 2020 y se presentó en la modalidad poster en el Congreso de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR)

en diciembre de ese año. Durante 2021 se trabajó en la redacción del mismo para su publicación, la cual fue enviada a la Revista de la Sociedad Argentina de Reumatología en diciembre. El trabajo de Dal Pra y cols.⁵ no fue mencionado, dado que se presentó en modalidad poster en el Congreso de la SAR en diciembre de 2021, es decir, pocos días antes que la Revista recibiera nuestro trabajo (cabe aclarar que la cita de dicho estudio que figura en el editorial del Dr. Citera corresponde al *abstract* del suplemento de dicho Congreso). Con lo cual, es entendible que no hayamos podido tener conocimiento del mismo cuando elaboramos el artículo para su publicación.

Por otro lado, omitimos involuntariamente haber mencionado el artículo publicado en esta revista de Quintana y cols.⁶ dado que no lo habíamos detectado en búsquedas previas. Y agregó que en un hospital público de Rosario evaluaron la accesibilidad y adherencia a drogas biológicas. En un período no especificado, incluyeron en total 57 pacientes (45 con AR) a quienes se les gestionó una droga biológica. La mediana de tiempo de demora para la obtención de la misma observada en dicho centro fue de 6,4 meses, lo cual se aproxima más a nuestros resultados. Ellos solo analizaron como variables asociadas a la demora poseer cobertura de salud y el nivel socioeconómico, sin hallar una asociación significativa con ninguna de ellas.

Algunos datos de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, que quizás se prestan a confusión en el editorial del Dr. Citera, son:

1) Los pacientes con menor nivel educativo y aquellos que residían en la Provincia de Buenos Aires tuvieron significativamente mayor demora para el inicio del tratamiento con DMARb o

DMARsd al analizar los factores asociados por causas burocráticas.

2) Los pacientes con menor actividad de la enfermedad tuvieron menor demora para obtener el tratamiento. Consideramos que el hecho de no haber encontrado diferencias en la capacidad funcional evaluada por HAQ-A no significa que este grupo de pacientes no estuviese en mejores condiciones generales para realizar trámites.

En el trabajo del Instituto de rehabilitación psicofísica (IREP), realizado en 2007, el objetivo principal fue determinar la proporción de pacientes con indicación de tratamiento biológico. De 182 pacientes con AR evaluados, evidenciaron que el 44% tenía indicación de DMARb, si bien solo el 11% lo recibía al momento de la evaluación, el 16% se encontraba tramitándolo (pero no se informó en dicho artículo el tiempo demora desde la indicación) y en el 17% restante, informaron que no tenían indicación a criterio del médico⁷.

Leyendo el poster presentado por Dal Pra y cols.⁵ observo que no se aclara el tiempo durante el cual se realizó la recolección de los datos, tampoco se informa si analizaron los diferentes niveles de actividad de la enfermedad o el deterioro funcional como variable asociada a la demora en el acceso al tratamiento. Y, algo que considero que sería importante que comuniquen para la publicación, es si hallaron diferencias en cuanto al lugar de residencia de los

pacientes dado que tuvieron la posibilidad de incluir pacientes de diferentes provincias de Argentina. Destaco que, tanto en el trabajo de Collado y cols. como en el nuestro, residir en la Provincia de Buenos Aires (en nuestro caso en lo que se refiere a las causas burocráticas) se asoció en forma significativa a mayor demora para obtener el tratamiento.

El Dr. Citera remarca en más de una oportunidad que un déficit importante en nuestro estudio es no haber realizado un análisis multivariado. Lamentablemente, por tratarse el tiempo de demora de una variable de resultado numérica que requiere una regresión lineal en el multivariado, el número de pacientes en cada subgrupo de posibles factores confusores no nos permitió realizar un análisis que fuera científicamente válido.

Finalmente agradezco nuevamente al Dr. Citera. Fue un gran esfuerzo de nuestra parte realizar este trabajo que fue aceptado para su publicación en la Revista Argentina de Reumatología y con el editorial de un referente, nos enorgullece y alienta a seguir trabajando en pos no solo de aprender, sino también para que dicho aprendizaje nos permita buscar la mejor forma de ayudar a los pacientes.

Dra. Silvia B. Papisidero

Servicio de Reumatología
Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú

BIBLIOGRAFÍA

1. Papisidero S, Medina M, Bande J, Caracciolo J, Klajn D. Demora en el inicio del tratamiento biológico o sintético dirigido en pacientes con artritis reumatoidea y factores asociados a la misma. *Rev Argent Reumatol* 2022;33(1):5-13.
2. Citera G. Acceso al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad biológicas o sintéticas dirigidas en pacientes con artritis reumatoidea. Editorial. *Rev Argent Reumatol* 2022;33(1):1-4.
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 Argent 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 Argent 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 (abstract). En: *Rev Argent Reumatol Suplemento Especial Congreso*. 54° Congreso Argentino de Reumatología; 2021 Dic 8-11; Buenos Aires. p. 26-7.
6. Quintana R, Navarro S, Nieto R, Hartvig C, Aeschlimann C, Bersano N, et al. Accesibilidad y adherencia a drogas biológicas en un servicio público de Reumatología de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina. *Rev Argent Reumatol* 2018;29(3):12-6.
7. 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 Reumatol* 2008;19(1):34-8.

Artículo original

Impacto de la presencia de depresión y ansiedad en pacientes con artritis psoriásica

Impact of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis

Virginia Carrizo Abarza¹, Carolina Ayelén Isnardi¹, Emilce Edith Schneeberger¹, Tatiana Barbich¹, Gisele Luna¹, Joan Manuel Dapeña², Osvaldo Cerda¹, Magdalena Ida Cavalieri¹, Gustavo Citera¹

RESUMEN

Palabras clave: depresión; ansiedad; PHQ-9; GAD-7; artritis psoriásica.

Introducción: un tercio de los pacientes con artritis psoriásica (APs) sufre ansiedad y/o depresión, lo que podría impactar negativamente en la actividad de la enfermedad.

Los objetivos de este estudio fueron: evaluar la prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con APs, estudiar su asociación con diferentes factores sociodemográficos y clínicos, y determinar el efecto sobre los diferentes componentes de los índices compuestos de la actividad de la APs.

Materiales y métodos: se incluyeron pacientes con APs que cumplían criterios de la *Classification criteria of psoriatic arthritis* (CASPAR). La depresión se definió según el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) y la ansiedad según el cuestionario *General Anxiety Disorder-7* (GAD-7). Se realizó regresión logística múltiple para identificar variables asociadas a ansiedad y depresión.

Resultados: se incluyeron 100 pacientes con APs, de los cuales el 26% y el 59% presentaron depresión mayor y ansiedad respectivamente. Los pacientes con depresión mayor tuvieron mayor actividad de la enfermedad, dolor, fatiga, ansiedad, y menor educación formal y peor calidad de vida. Aquellos con ansiedad manifestaron mayor actividad de la enfermedad, dolor y fatiga, y peor calidad de vida y capacidad funcional. La alta actividad de la enfermedad y la menor educación formal se asociaron independientemente con depresión mayor.

Conclusiones: la presencia de depresión mayor y ansiedad se asoció con mayor actividad de la enfermedad en pacientes con APs.

Revista Argentina de Reumatología
2022; Vol. 33 (52-66)

ABSTRACT

Key words: depression, anxiety, PHQ-9, GAD-7, psoriatic arthritis.

Introduction: nearly one-third of psoriatic arthritis (PsA) patients suffer from anxiety and/or depression.

The objectives of this study were to estimate the prevalence of depression and anxiety in patients with PsA, establish the relationship with different socio-demographic and clinical factors, and determine the effect of depression and anxiety on various components of disease activity scores.

¹ Instituto de Rehabilitación
Psicofísica, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

² Hospital General de Agudos
Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma
de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Gustavo
Citera
E-mail: gustavocitera@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 24/05/22
Fecha de trabajo aceptado: 02/06/22

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

Materials and methods: patients with PsA who met the Classification criteria of psoriatic arthritis (CASPAR) criteria were included. Depression was defined according to the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and anxiety according to the General Anxiety Disorder-7 (GAD-7) questionnaire. Multiple logistic regression was performed to identify variables associated with anxiety and depression.

Results: 100 patients were included. The prevalence of major depression and anxiety was 26% and 59%, respectively. Patients with major depression had higher disease activity, pain, fatigue and anxiety, less formal education and worse quality of life. In comparison those patients with anxiety showed higher disease activity, pain and fatigue and worse quality of life and functional capacity. High disease activity and low formal education were independently associated with the existence of major depression.

Conclusions: patients with PsA who suffer from major depression and anxiety show higher disease activity levels.

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) es una artritis inflamatoria crónica, progresiva y multifacética que afecta aproximadamente de un 17 a un 60% de los pacientes con psoriasis (Ps)¹⁻³. Además del compromiso musculoesquelético y sistémico que la enfermedad produce, más de la mitad de los pacientes presenta al menos una comorbilidad y esto impacta negativamente en su calidad de vida. Entre las comorbilidades más frecuentemente asociadas, se encuentran enfermedades de la salud mental, como la depresión y la ansiedad⁴⁻⁶.

Los pacientes con APs poseen un 50% más de probabilidad de tener depresión o ansiedad en comparación con la población general. Según el instrumento utilizado en la detección de estas comorbilidades y de la cohorte analizada, la prevalencia de depresión puede oscilar entre el 9% y 22%, y la de ansiedad entre el 15% y 30%⁷.

Existe evidencia convincente que sugiere que la inflamación es un factor vinculante de la compleja relación entre estas enfermedades de la salud mental y las patologías crónicas⁸. Los niveles de citoquinas proinflamatorias involucradas en la fisiopatogenia de la APs, como la interleucina-6 (IL-6), la IL-17 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), también se encuentran aumentados en pacientes con depresión y ansiedad, afectando diferentes vías de neurotransmisión^{9,10}. Asimismo, la hiperactividad del eje hipotálamo hipofisario adrenal, comúnmente hallada en la depresión, conduce a la liberación de altos niveles de hormonas liberadoras de corticotrofina (CRH) y cortisol, los cuales se han asociado con la

inflamación articular^{11,12}. Incluso otros sistemas, como el monoaminérgico, las vías dependientes de glutamato y la neurogénesis, se encuentran afectados en estas enfermedades¹⁰.

Adicionalmente, algunos factores sociodemográficos y clínicos relacionados con la APs -como el desempleo, el género femenino, el recuento elevado de articulaciones inflamadas, niveles altos de dolor y fatiga- se han asociado con la presencia de ansiedad y depresión, todos indicadores de gravedad de la enfermedad y afectación de la funcionalidad de los pacientes¹³. Michelsen et al. describieron que tanto la depresión como la ansiedad fueron predictores negativos de remisión en pacientes con APs del registro noruego de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (NOR-DMARD, por sus siglas en inglés)¹⁴.

El dolor crónico, la sensibilización central y la modulación condicionada del dolor, presentes en pacientes con enfermedades reumatológicas, son causas de discordancia entre el recuento de las articulaciones inflamadas y dolorosas, y la evaluación global de la actividad de la enfermedad reportada por ellos. Por esta razón, el uso de índices compuestos para medir la actividad de la enfermedad, que incluyen ítems objetivos y subjetivos, representa un desafío constante en la Reumatología^{15,16}. Si bien la asociación de la depresión y la ansiedad con la actividad de la enfermedad se describió previamente¹⁴, se desconoce el efecto que estas patologías tienen sobre cada uno de los componentes que integran los criterios o índices compuestos que se utilizan para medir los estados de actividad de la enfermedad en pacientes con APs¹³. En un

estudio previo realizado por nuestro grupo en pacientes con artritis reumatoidea (AR), la presencia de depresión se asoció significativamente con los ítems subjetivos de los índices compuestos, particularmente la actividad global de la enfermedad valorada por el paciente, pero también con los niveles de proteína C reactiva (PCR), que fue el único parámetro objetivo asociado significativamente con la depresión¹⁷.

La detección de la depresión y la ansiedad se puede realizar a través de cuestionarios autoadministrados. En el caso de la depresión, los más comúnmente utilizados son: el *Beck Depression Inventory* (BDI), el *Center for Epidemiological Studies Depression* (CES-D) y el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9)¹⁸⁻²⁰; este último es uno de los más frecuentemente empleados en la actualidad por su simpleza, fácil administración y validez interna. Si bien el diagnóstico definitivo debe realizarlo un profesional especializado en el área, el PHQ-9 ayuda a identificar pacientes con síntomas depresivos, e incluso demostró ser útil para valorar su evolución y respuesta al tratamiento, y detectar ideación suicida y muerte. Aquellos pacientes que reportaron pensamientos frecuentes de muerte o autolesión en la novena pregunta del PHQ-9, tuvieron seis veces más riesgo de intento de suicidio y cinco veces más riesgo de cometer suicidio en el año siguiente²¹. Con respecto al trastorno de ansiedad generalizada, los autocuestionarios que se destacan son: el *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD), el *State Trait Anxiety Inventory* (STAIC) y el *General Anxiety Disorder-7* (GAD-7)^{22,23,24}; este último permite de manera sencilla detectar y evaluar la gravedad de este tipo de desórdenes psiquiátricos con una buena validez interna²⁴.

En este contexto, nos propusimos identificar la prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con APs, estudiar su asociación con diferentes factores sociodemográficos y clínicos, y determinar el efecto de estos trastornos de la salud mental sobre los diferentes componentes de las medidas de actividad de la enfermedad en pacientes con APs.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal en el que se incluyeron pacientes consecutivos ≥ 18 años de edad, con diagnóstico de APs según criterios de la *Classification criteria of psoriatic arthritis* (CASPAR)²⁵. Se excluyeron

a aquellos con dificultades para completar los autocuestionarios (analfabetos, no videntes) y quienes, según criterio del investigador, presentaban comorbilidades descompensadas que pudieran tener impacto significativo en la capacidad funcional y en la calidad de vida y que, por lo tanto, pudieran falsear la relación con la depresión y la ansiedad.

Se consignaron datos sociodemográficos (sexo, edad, estado civil, convivencia, años de educación formal, ocupación, realización de actividad física en horas por semana y tipo, cobertura social), clínicos (tiempo de evolución de la APs, tipo de compromiso musculoesquelético, presencia de manifestaciones extraarticulares), comorbilidades (según el índice de Charlson modificado)^{26,27} y tratamientos actuales. Se interrogó especialmente acerca de la presencia de enfermedades psiquiátricas, diagnóstico de fibromialgia (según criterios del *American College of Rheumatology -ACR- 2014 modificado*)²⁸ y del eventual tratamiento recibido.

En relación a la actividad de la APs, se evaluó la presencia de rigidez matinal (en minutos), dolor, fatiga, evaluación global de la enfermedad según el paciente (EGP) y el médico (EGM) por medio de escala visual numérica (EVN), recuento articular de 66/68 y de 28 articulaciones tumefactas y dolorosas, respectivamente, de dactilitis y presencia de entesitis por medio del *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASSES)²⁹. Se registraron el peso y la talla, y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se consignaron los valores de eritrosedimentación (ERS) en mm/h y la PCR en mg/dl, obtenidos el mismo día de la visita o como máximo dos semanas previas a la misma. La extensión de la Ps cutánea se valoró por medio del índice *body surface area* (BSA)³⁰ y se constató la presencia de Ps ungueal.

Se administraron los autocuestionarios: el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ-A)^{31,32} para valorar la capacidad funcional, y el *Psoriatic Arthritis Quality of Life* (PsAQoL)³³ y *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)³⁴ para evaluar la calidad de vida. Se calcularon los índices compuestos *Disease activity in psoriatic arthritis* (DAPSA)³⁵, DAPSA clínico (DAPSA-c)³⁶, DAPSA-ERS³⁷, *Disease activity score-28-ERS* (DAS28-ERS)³⁸, DAS28-PCR³⁹, y se identificó la presencia de *minimal disease activity* (MDA) y *very low disease activity* (VLDA)⁴⁰.

Todos los pacientes completaron los cuestionarios PHQ-9 y GAD-7 para identificar la pre-

sencia de depresión y ansiedad respectivamente^{20,24}. El PHQ-9 se compone de nueve preguntas que evalúan la frecuencia de síntomas depresivos (correspondientes a los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*, DSM-IV)⁴¹ en las últimas 2 semanas. Cada una de ellas se responde a través de una escala de Likert de 4 puntos del 0 al 3 (0=nunca, 1= algunos días, 2=más de la mitad de los días, 3=casi todos los días), y para el cálculo final se realiza la suma de las nueve respuestas; el rango del puntaje final va de 0 a 27. Según el resultado, los pacientes se clasificaron de la siguiente manera: 0-4 sin depresión, 5-9 depresión leve, 10-14 depresión moderada, 15-19 depresión severa y 20-27 depresión muy severa. Un valor mayor o igual a 10 identificó la presencia de depresión mayor. Además, aquellos que contestaron la pregunta 9 con valores del 1 al 3 se clasificaron como pacientes con ideación suicida²⁰. De manera similar, el GAD-7 consiste en siete preguntas que se responden a través de una escala Likert de 4 categorías (0-3). El rango del resultado final es 0-21; un valor mayor o igual a 5 establece la presencia de ansiedad. El resultado se interpretó de la siguiente manera: 0-4 ausencia de síntomas de ansiedad, 5-9 ansiedad leve, 10-14 ansiedad moderada y 15-21 ansiedad severa²⁴.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. Las variables continuas se expresaron según su distribución en medianas y rango intercuartílico (RIC) o media (\bar{X}) y desvío estándar (DE), y las categóricas en frecuencia y porcentaje. Para estudiar la asociación entre las variables continuas se utilizaron test T de Student o Mann Whitney, y ANOVA o Kruskal Wallis, según correspondiera, y para comparar las categóricas se usaron test de Chi² o test exacto de Fisher. Se realizaron modelos de regresión logística múltiple con el fin de identificar variables sociodemográficas y clínicas asociadas independientemente con la presencia de depresión mayor y ansiedad y, además, para estudiar la asociación entre los diferentes componentes de los índices compuestos de la actividad y estos trastornos de la salud mental. Finalmente, se elaboraron modelos de regresión lineal múltiple para identificar el efecto de los componentes de las diferentes medidas compuestas de la actividad de la enferme-

dad sobre los cuestionarios PHQ-9 y GAD-7 en los pacientes con depresión mayor y ansiedad respectivamente. Se incluyeron en los modelos de regresión múltiple aquellas variables independientes que mostraron asociación en el análisis univariado menor a 0,1, o aquellas que el investigador consideró relevantes ya sea por interacción o ajuste. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ y los análisis se realizaron con el programa R versión 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, EE.UU.).

RESULTADOS

Se incluyó un total de 100 pacientes de dos centros reumatológicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El 60% era mujer, con una mediana (m) de edad de 57,5 años (RIC 46,2-65,7) y un tiempo mediano de evolución de la enfermedad de 11 años (RIC 5-18). El valor del DAPSA fue m 12,4 (RIC 6,1-21,4) y 28 (28%) pacientes cumplían criterios de MDA. El 21% presentaba antecedente de algún trastorno psiquiátrico y 15 recibían psicofármacos. Las demás características sociodemográficas y clínicas de la enfermedad se describen en la Tabla 1.

La prevalencia de depresión mayor y trastorno de ansiedad fue del 26% y 59% respectivamente. En total, el 28, 10, 12 y 4% de los pacientes presentaron depresión leve, moderada, severa y muy severa respectivamente. El 29, 15 y 15% manifestó ansiedad leve, moderada y severa respectivamente (Figuras 1 y 2). De acuerdo con la pregunta 9 del PHQ-9, 21 (21%) pacientes tenían ideación suicida.

Los pacientes con depresión mayor tuvieron mayor dolor, mayor actividad de la enfermedad, más fatiga y ansiedad, y menor educación formal y peor calidad de vida (Tabla 2). De manera similar, los pacientes que padecían ansiedad manifestaron mayor actividad de la enfermedad, más dolor y fatiga, peor calidad de vida y capacidad funcional (Tabla 2). Además, tenían menos frecuentemente cobertura social (50,8% vs 82,9%; $p=0,001$) y mayor frecuencia de obesidad (39% vs 19,5%; $p=0,031$). Por otro lado, los pacientes que presentaron ideación suicida tuvieron mayor dolor, mayor rigidez matinal, fatiga, peor calidad de vida (Tabla 2), menor frecuencia de cobertura social (33,3% vs 72,2%; $p=0,001$), mayor frecuencia de hipertensión arterial, cardiopatía e infarto agudo de miocardio (57,1% vs 21,6, $p=0,03$; 19% vs 3,7%, $p=0,034$ y

19% vs 1,3%, $p=0,007$ respectivamente), mayor rigidez matinal, depresión mayor y ansiedad (90,5 vs 58,2%, $p=0,004$; 57,1% vs 17,7%, $p=0,001$; 100% vs 48%, $p=0,0001$). Asimismo, los pacientes que presentaron depresión mayor, ansiedad y/o ideación suicida, cumplían con menor frecuencia los criterios de MDA (Figura 3).

En el análisis multivariado se observó que la menor actividad de la enfermedad (cumplir criterios de MDA) y la mayor educación formal se asociaron negativamente e independientemente con la presencia de depresión (OR 0.15; IC 95% 0,03-0,69; $p=0,016$ y OR 0.79; IC 95% 0,68-0,93; $p=0,004$, respectivamente), ajustado por edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad. Además, al ajustar por diferentes variables, tener cobertura médica y mayor fatiga se asociaron independientemente con la presencia ansiedad (OR 0.22, IC 95% 0,07-0,65, $p=0,006$; OR: 1.26, IC 95% 1-1,57, $p=0,05$, respectivamente).

La presencia de depresión o ansiedad se asoció con mayor actividad de la enfermedad medida a través de los seis índices compuestos (Figura 4).

Por último, se determinó el efecto de la depresión mayor y la ansiedad sobre los componentes de los índices compuestos de la actividad de la enfermedad, utilizando como variable dependiente la presencia de depresión mayor o ansiedad. Se observó que ambos trastornos psiquiátricos se asociaron significativamente a valores

más elevados de dolor en todas las variantes de los índices DAPSA (Tabla 3).

En relación con los componentes de los criterios de MDA, los pacientes con depresión mayor reportaron con menor frecuencia valores de EGP ≤ 2 cm (11,5% vs 33,8%; $p=0,041$), mientras que aquellos con ansiedad cumplieron con menor frecuencia los siguientes ítems del MDA: número de articulaciones dolorosas (44,1% vs 68,3%; $p=0,025$), EGP ≤ 2 cm (20,3% vs 39%; $p=0,046$) y entesitis ≤ 1 cm (45,8% vs 68,3%; $p=0,04$) (Tabla 4). Sin embargo, en el análisis multivariado, ninguno de los componentes incluidos en los criterios de MDA se asoció con la presencia de depresión mayor ni ansiedad.

Finalmente, considerando únicamente a los pacientes que padecían depresión mayor y ansiedad se realizaron modelos de regresión lineal múltiple empleando los valores continuos de PHQ-9 y GAD-7 como variables dependientes, y los componentes del DAPSA como variables independientes. En ambos casos se encontró asociación significativa con la valoración del dolor (0-10 cm) de manera que, por cada unidad de aumento de la misma, el valor de PHQ-9 se incrementó 1,16 puntos (IC 95% 0,46-1,85; $p=0,001$) y el de GAD-7 0,72 puntos (IC 95% 0,04-1,4; $p=0,038$). Resultados similares se observaron al incluir los componentes del DAPSA-c y DAPSA-ERS (Tablas 5 y 6).

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con artritis psoriásica.

Variables	Pacientes con APs N=100
Edad (años) <i>m</i> (RIC)	57,5 (46,2-65,7)
Sexo femenino n (%)	60 (60)
Educación (años) <i>m</i> (RIC)	12 (7-12)
Tiempo de evolución de la APs años <i>m</i> (RIC)	11 (5-18)
Desocupación n (%)	32 (32)
Cobertura médica n (%)	64 (64)
Vive solo n (%)	22 (22)
Práctica de actividad física n (%)	36 (36)
Comorbilidades n (%)	63 (63)
IMC <i>m</i> (RIC)	28,1 (24,8-31,9)
Patología psiquiátrica (DSM V) n (%)	21 (21)
Fatiga <i>m</i> (RIC)	5 (2-6)
NAI <i>m</i> (RIC)	0 (0-3)
NAD <i>m</i> (RIC)	1 (0-3)

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con artritis psoriásica.

Variables	Pacientes con APs N=100
Dolor (EVN) (cm) m (RIC)	5 (2-7)
EGP (EVN) (cm) m (RIC)	5 (2-7)
EGM (EVN) (cm) m (RIC)	3 (1-5)
ERS (mm/h) m (RIC)	19 (10-35)
PCR (mg/dl) m (RIC)	0,4 (0,2-0,7)
DAPSA m (RIC)	12,4 (6,1-21,4)
MDA n (%)	28 (28)
BSA m (RIC)	1 (0-4)
MASES m (RIC)	1 (0-3)
PHQ-9 m (RIC)	5,5 (1,3-10)
GAD-7 m (RIC)	5,5 (1,3-10)
HAQ-A m (RIC)	0,9 (0,3-1,3)
DLQI m (RIC)	2 (1-6)
PsAQoL m (RIC)	6 (1-10)

N: número; m: mediana; RIC: rango intercuartílico; Aps: artritis psoriásica; IMC: índice de masa corporal; EVN: escala visual numérica; NAI: número de articulaciones inflamadas; NAD: número de articulaciones dolorosas; EGP: evaluación global de la enfermedad por el paciente; EGM: evaluación global de la enfermedad por el médico; ERS: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; MDA: minimal disease activity; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; BSA: body surface area; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9; GAD-7: General Anxiety Disorder-7; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-argentinean version; DLQI; Dermatology Life Quality Index; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life.

Tabla 2: Asociación entre depresión mayor, ansiedad e ideación suicida con variables sociodemográficas y clínicas de la artritis psoriásica.

Variables	Con depresión mayor N=26 X±DE	Sin depresión mayor N=74 X±DE	p
Educación (años)	9 (3,7)	11,5 (3,3)	0,002
Fatiga (EVN) (cm)	5,5 (2,7)	4 (2,9)	0,032
IMC	30 (5,5)	28,2 (5,7)	0,171
NAI (66)	3,3 (5,1)	1,5 (2,8)	0,101
NAD (68)	4,9 (7,3)	2,4 (4,3)	0,109
Dolor (EVN) (cm)	6,1 (2,5)	4,3 (2,8)	0,005
EGP (EVN) (cm)	5,4 (2,6)	4,2 (3)	0,071
EGM (EVN) (cm)	3,9 (2,8)	3,4 (2,8)	0,468
DAPSA	20,3 (13,3)	13,1 (10,2)	0,005
PsAQoL	11,5 (5,4)	5 (4,4)	<0,001
BSA	3,1 (4,1)	3,2 (5,3)	0,970
GAD-7	13,6 (5,1)	4,6 (4,4)	<0,001
HAQ-A	1,2 (0,8)	0,8 (0,6)	0,069
	Con ansiedad N=59	Sin ansiedad N=41	p
Educación (años)	10,3 (3,6)	11,6 (3,4)	0,092
Fatiga (EVN) (cm)	5,4 (2,8)	3 (2,5)	<0,001
IMC	29,5 (5,2)	27,6 (6,3)	0,116
NAI (66)	2,5 (3,9)	1,3 (2,9)	0,095
NAD (68)	3,6 (5,5)	2,3 (4,9)	0,231

Tabla 2: Asociación entre depresión mayor, ansiedad e ideación suicida con variables sociodemográficas y clínicas de la artritis psoriásica.

	Con ansiedad N=59	Sin ansiedad N=41	p
Dolor (EVN) (cm)	5,5 (2,7)	3,7 (2,7)	0,003
EGP (EVN) (cm)	5 (2,8)	3,9 (3)	0,059
EGM (EVN) (cm)	3,9 (2,8)	2,9 (2,7)	0,079
DAPSA	17,3 (11,7)	11,7 (10,3)	0,017
PsAQoL	8,3 (5,6)	4,5 (4,4)	0,001
BSA	3,5 (5,2)	2,8 (4,7)	0,508
HAQ-A	1 (0,7)	0,7 (0,6)	0,014
	Con síntomas suicidas N=21	Sin síntomas suicidas N=79	p
Educación (años)	9,5 (3,7)	11,2 (3,4)	0,056
Fatiga (EVN) (cm)	6 (2,4)	3,9 (2,9)	0,003
IMC	30,6 (3,6)	28,2 (5,7)	0,083
NAI (66)	2,9 (4)	1,75 (3,5)	0,192
NAD (68)	4 (5,7)	2,8 (5,2)	0,372
Dolor (EVN) (cm)	6,3 (2,7)	4,4 (2,8)	0,008
EGP (EVN) (cm)	4,9 (2,9)	4,4 (2,9)	0,505
EGM (EVN) (cm)	3,8 (2,7)	3,5 (2,8)	0,621
DAPSA	18,5 (11,9)	14 (11,2)	0,117
PsAQoL	9,7 (6,1)	5,9 (5,1)	0,004
BSA	3,1 (4)	3,2 (5,2)	0,970
HAQ-A	1 (0,8)	0,9 (0,7)	0,308

N: número; \bar{x} : media; DE: desvío estándar; EVN: escala visual numérica; IMC: índice de masa corporal; NAI: número de articulaciones inflamadas; NAD: número de articulaciones dolorosas; EGP: evaluación global de la enfermedad por el paciente; EGM: evaluación global de la enfermedad por el médico; DAPSA: disease activity in psoriatic arthritis; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; BSA: body surface area; GAD-7: General Anxiety Disorder-7; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-argentinean versión.

Tabla 3: A) Análisis multivariado para valorar la asociación entre la presencia de depresión y los componentes de los diferentes índices compuestos de la actividad. Regresión logística múltiple.

Variables	DAPSA-PCR	DAPSA-ERS	DAPSA-c	DAS28-PCR	DAS28-ERS
NAI	OR: 1.10 (IC 95% 0,94-1,27) p=0,23	OR: 1.10 (IC 95% 0,94-1,26) p=0,25	OR: 1.07 (IC 95% 0,93-1,24) p=0,30	OR: 1.10 (IC 95% 0,87-1,27) p=0,57	OR: 1.05 (IC 95% 0,86-1,26) p=0,64
NAD	OR: 1.03 (IC 95% 0,93-1,13) p=0,59	OR: 1.03 (IC 95% 0,94-1,14) p=0,53	OR: 1.04 (IC 95% 0,94-1,14) p=0,44	OR: 1.05 (IC 95% 0,94-1,34) p=0,42	OR: 1.05 (IC 95% 0,94-1,19) p=0,38
Dolor (cm)	OR: 1.48 (IC 95% 1,10-2,03) p=0,01	OR: 1.44 (IC 95% 1,06-1,97) p=0,02	OR: 1.44 (IC 95% 1,05-1,92) p=0,02	-	-
EGP (cm)	OR: 0.83 (IC 95% 0,63-1,11) p=0,22	OR: 0.84 (IC 95% 0,64-1,11) p=0,23	OR: 0.84 (IC 95% 0,64-1,11) p=0,22	OR: 1.12 (IC 95% 0,94-1,34) p=0,21	OR: 1.11 (IC 95% 0,93-1,34) p=0,30
PCR (mg/dl)	OR: 0.59 (IC 95% 0,27-1,29) p=0,19	-	-	OR: 0.7 (IC 95% 0,32-1,54) p=0,37	-
ERS (mm/h)	-	OR: 0.99 (IC 95% 0,96-1,1) p=0,46	-	-	OR: 0.99 (IC 95% 0,97-1,02) p=0,75

Tabla 3: B) Asociación entre la presencia de ansiedad y los componentes de los diferentes índices compuestos de la actividad. Regresión logística múltiple.

Variables	DAPSA-PCR	DAPSA-ERS	DAPSA-c	DAS28-PCR	DAS28-ERS
NAI	OR: 1.08 (IC 95% 0,92-1,28) p=0,33	OR: 1.07 (IC 95% 0,91-1,27) p=0,37	OR: 1.08 (IC 95% 0,93-1,28) p=0,32	OR: 1.08 (IC 95% 0,87-1,33) p=0,49	OR: 1.06 (IC 95% 0,87-1,31) p=0,54
NAD	OR: 0.99 (IC 95% 0,90-1,1) p=0,96	OR: 1 (IC 95% 0,90-1,1) p=0,99	OR: 0.99 (IC 95% 0,91-1,1) p=0,95	OR: 1.02 (IC 95% 0,90-1,12) p=0,73	OR: 1.03 (IC 95% 0,91-1,16) p=0,68
Dolor (cm)	OR: 1.36 (IC 95% 1,03-1,8) p=0,03	OR: 1.36 (IC 95% 1,04-1,79) p=0,03	OR: 1.37 (IC 95% 1,04-1,79) p=0,02	-	-
EGP (cm)	OR: 0.86 (IC 95% 0,66-1,13) p=0,22	OR: 0.86 (IC 95% 0,66-1,13) p=0,28	OR: 0.86 (IC 95% 0,66-1,13) p=0,28	OR: 1.09 (IC 95% 0,93-1,28) p=0,28	OR: 1.08 (IC 95% 0,93-1,27) p=0,33
PCR (mg/dl)	OR: 0.59 (IC 95% 0,27-1,29) p=0,19	-	OR: 1.22 (IC 95% 0,65-2,28) p=0,53	-	-
ERS (mm/h)	-	OR: 1 (IC 95% 0,98-1,08) p=0,66	-	-	OR: 1 (IC 95% 0,98-1,03) p=0,43

DAPSA: *disease activity in psoriatic arthritis*; c: clínico; DAS28: *disease activity score 28*; ERS: *eritrosedimentación*; PCR: *proteína C reactiva*; NAI: *número de articulaciones inflamadas*; NAD: *número de articulaciones dolorosas*; EGP: *evaluación global de la enfermedad por el paciente*; OR: *odds ratio*; IC 95%: *intervalo de confianza del 95%*.

Tabla 4: Asociación entre depresión mayor y ansiedad con componentes de los criterios MDA y VLDA.

Variables	Con depresión mayor N=26 n (%)	Sin depresión mayor N=74 n (%)	p
MDA	2 (7,7)	26 (35,1)	0,010
VLDA	1 (3,8)	11 (14,9)	0,177
NAI ≤1	15 (57,7)	51 (68,9)	0,340
NAD ≤1	11 (42)	43 (58,1)	0,178
Dolor (EVN) ≤1,5 cm	1 (3,8)	16 (21,6)	0,064
EGP (EVN) ≤2 cm	3 (11,5)	25 (33,8)	0,041
Entesitis ≤1	11 (42,3)	44 (59,4)	0,170
HAQ ≤0,5	9 (34,6)	28 (37,8)	0,818
BSA ≤3%	17 (65,4)	54 (72,9)	0,460
Variables	Ansiedad N=59 n (%)	Sin ansiedad N=41 n (%)	p
MDA	11 (18)	17 (41,5)	0,023
VLDA	3 (5)	9 (21,9)	0,014
NAI ≤1	35 (59,3)	31 (75,6)	0,133
NAD ≤1	26 (44,1)	28 (68,3)	0,025
Dolor (EVN) ≤1,5 cm	6 (10,2)	11 (26,8)	0,056
EGP (EVN) ≤2 cm	12 (20,3)	16 (39)	0,046
Entesitis ≤1	27 (45,8)	28 (68,3)	0,040
HAQ ≤0,5	17 (28,8)	20 (48,8)	0,058
BSA ≤3%	40 (67,8)	31 (75,6)	0,503

N: *número*; MDA: *minimal disease activity*; VLDA: *very low disease activity*; NAI: *número de articulaciones inflamadas*; NAD: *número de articulaciones dolorosas*; EVN: *escala visual numérica*; EGP: *evaluación global de la enfermedad por el paciente*; HAQ-A: *Health Assessment Questionnaire-argentinean version*; BSA: *body surface area*.

Tabla 5: Análisis multivariado para valorar la asociación entre los componentes del DAPSA y el valor del cuestionario PHQ-9 en pacientes con depresión mayor. N= 26.

Variable	Coeficiente B	Intervalo de confianza 95%		p
		Inferior	Superior	
NAI 66	0,28	-0,11	-0,11	0,154
NAD 68	0,03	-0,24	-0,24	0,831
Dolor (EVN) (cm)	1,16	0,46	0,46	0,001
EGP (EVN) (cm)	-0,34	-1,02	-1,02	0,318
PCR (mg/dl)	-0,44	-2,16	-2,16	0,609

Variable dependiente: PHQ-9. R2= 0.219

NAI: número de articulaciones inflamadas; NAD: número de articulaciones dolorosas; EVN: escala visual numérica; EGP: evaluación global de la enfermedad por el paciente; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 6: Análisis multivariado para valorar la asociación entre los componentes del DAPSA y el valor del cuestionario GAD-7 en pacientes con ansiedad. N= 59.

Variable	Coeficiente B	Intervalo de confianza 95%		p
		Inferior	Superior	
NAI 66	0,36	-0,03	0,75	0,068
NAD 68	0,01	-0,25	0,28	0,910
Dolor (EVN) (cm)	0,72	0,04	1,40	0,038
EGP (EVN) (cm)	-0,10	-0,77	0,56	0,755
PCR (mg/dl)	-0,72	-2,40	0,96	0,395

Variable dependiente: GAD-7. R2= 0.167

NAI: número de articulaciones inflamadas; NAD: número de articulaciones dolorosas; EVN: escala visual numérica; EGP: evaluación global de la enfermedad por el paciente; PCR: proteína C reactiva.

Figura 1: Prevalencia y severidad de la depresión en pacientes con artritis psoriásica.

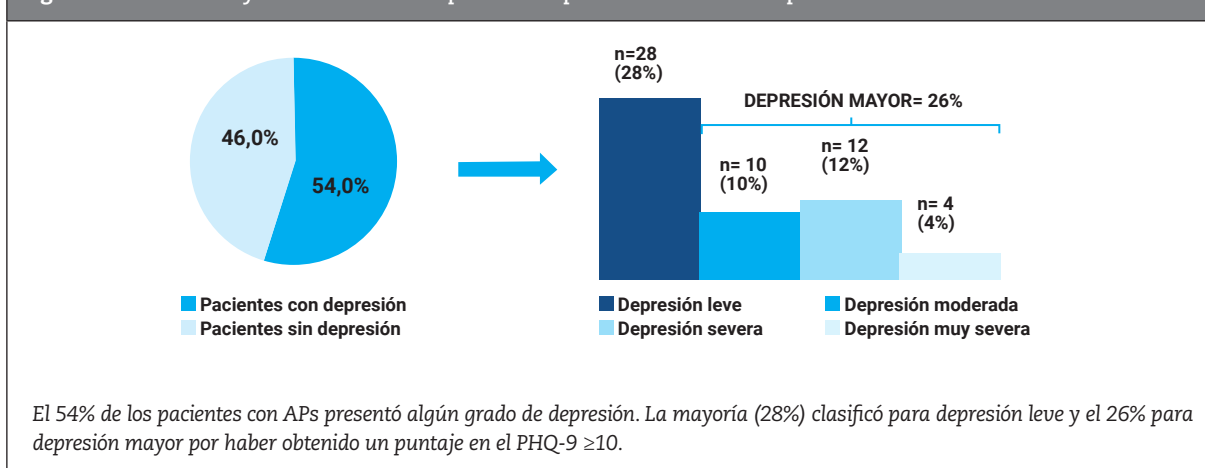
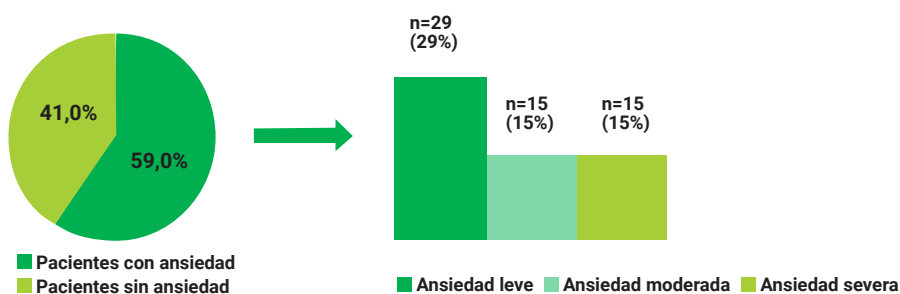
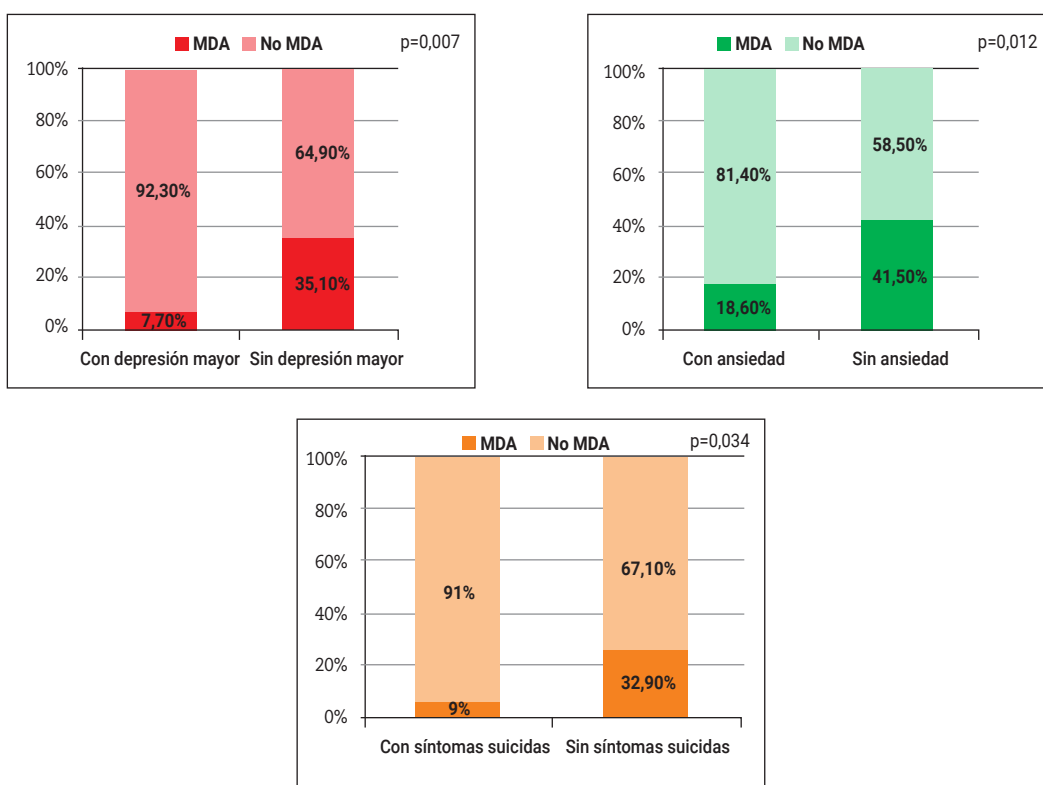


Figura 2: Prevalencia y severidad de la ansiedad en pacientes con artritis psoriásica.



El 59% de los pacientes con artritis psoriásica presentó ansiedad, en la mayoría de los casos, leve (29%).

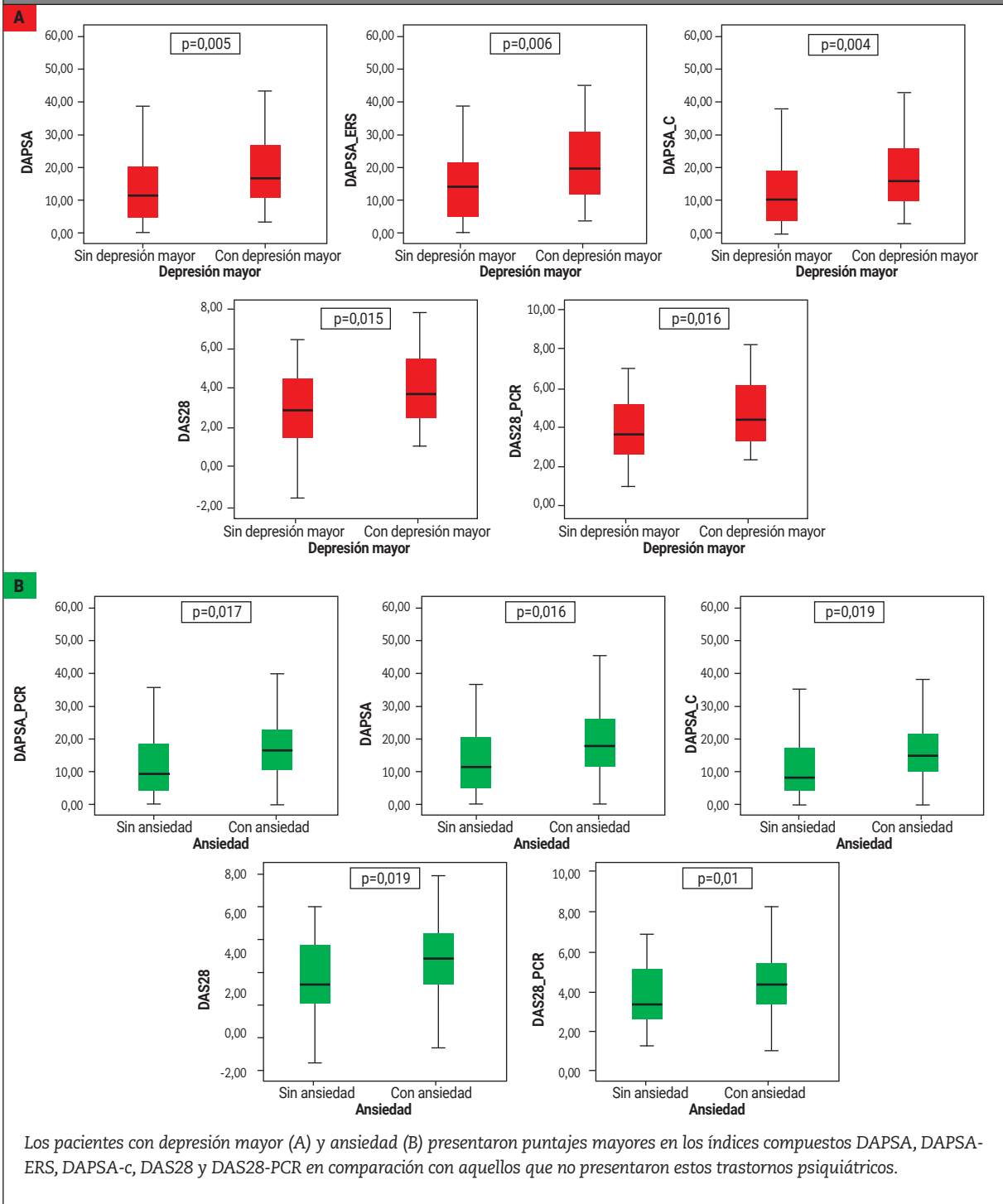
Figura 3: Asociación entre depresión mayor, ansiedad e ideación suicida con el cumplimiento de los criterios MDA en pacientes con artritis psoriásica.



Los pacientes con depresión mayor, ansiedad y síntomas suicidas cumplieron con menor frecuencia los criterios de MDA en comparación con aquellos que no presentaron estos trastornos psiquiátricos.

MDA: minimal disease activity.

Figura 4: Asociación entre la presencia de depresión mayor y ansiedad, y los índices compuestos de la actividad de la enfermedad.



DISCUSIÓN

La prevalencia de depresión mayor y de trastorno de ansiedad en esta cohorte argentina de pacientes con APs evaluada mediante los cuestionarios PHQ-9 y GAD-7 fue del 26% y 59% respectivamente. Un alto porcentaje de pacientes ma-

nifestó algún grado de depresión (54%) y uno de cada tres pacientes, ansiedad moderada a severa.

Estos resultados son similares a los reportados por Howells et al., quienes observaron prevalencias de depresión del 38,3% y de ansiedad del 46,8% en 179 pacientes con APs mediante

el cuestionario HAD⁴². Sin embargo, en una revisión sistemática de la literatura (RSL) publicada recientemente, las prevalencias combinadas de depresión y ansiedad fueron menores. En el caso de la depresión, en 11 estudios con un total de 127.638 pacientes con APs fue del 17% (IC 95%: 13-21%) y en el de la ansiedad evaluada en siete estudios con 18.604 pacientes con APs fue del 19% (IC 95%: 11-29%)⁴³. Cabe destacar que solo uno de estos estudios utilizó el PHQ-9, y la prevalencia de depresión en el mismo fue de 22% y ninguno de ellos usó el GAD-7⁴⁴. Es de notar la heterogeneidad de los resultados de esta RSL, la cual probablemente se deba a los diferentes métodos utilizados para evaluar la depresión y/o la ansiedad, y también a las características socio-demográficas de la población analizada.

El 21% de los pacientes de esta cohorte presentó ideación suicida. Un estudio estadounidense evaluó este rasgo en pacientes con Ps, APs y espondilitis anquilosante, y los comparó con una cohorte de población general. En este caso, el ratio de incidencia de ideación suicida en los pacientes con APs fue comparable con el de la población general (0,21 por 1.000 pacientes-año vs 0,27 por 1.000 pacientes-año; $p < 0,05$)⁴⁵. Lamentablemente en nuestro país no hay datos publicados sobre la prevalencia de ideación suicida en la población general que permitan hacer comparaciones.

Los pacientes con depresión mayor y ansiedad, así como también quienes presentaron ideación suicida, expresaron puntuaciones de dolor más altas. Como se mencionó previamente, la depresión se ha asociado a la sensibilización de las terminales nerviosas, disminuyendo el umbral al dolor e interfiriendo con la inhibición del dolor endógeno, incluso influyendo negativamente en la configuración de las respuestas al dolor y los resultados del mismo¹⁴. Otros desenlaces reportados por los pacientes, como la fatiga y la calidad de vida, también se asociaron con estos desórdenes. Resultados similares encontraron otros autores: tanto el dolor como la fatiga se asociaron fuertemente a síntomas de depresión y ansiedad, y a peor calidad de vida^{13,43}. Otros estudios describieron que la ansiedad tiene una asociación independiente con la calidad de vida y también se describió que la depresión tiene un efecto profundo en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con APs en

la encuesta de pacientes nórdicos sobre psoriasis y artritis psoriásica (NORDic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis, NORPAPP)^{46,47}.

Asimismo, en esta cohorte observamos que los pacientes con depresión mayor y ansiedad tuvieron mayor actividad de la enfermedad evaluada a través de índices compuestos y, además, cumplían con menor frecuencia criterios de MDA. De igual manera, un estudio en 306 pacientes con APs reportó asociación de la presencia de depresión y ansiedad con mayor recuento de articulaciones inflamadas¹³. Michelsen et al. demostraron también que los pacientes con depresión y ansiedad presentaban menor probabilidad de alcanzar la remisión de la actividad de la enfermedad¹⁴.

En este grupo de pacientes el 9% recibía corticoides, el 66% drogas modificadoras de la enfermedad convencionales y 29% biológicos, sin embargo, no se encontró asociación con el tratamiento recibido.

Sabemos que la Ps puede ser un factor importante que influye en la presencia de depresión y ansiedad⁴³. En nuestro trabajo, no encontramos asociación entre la extensión del compromiso cutáneo y la presencia de estos trastornos psiquiátricos. Esta situación podría deberse a que, si bien el 69% tenía Ps al momento de la evaluación, su compromiso era leve (BSA $m = 1$ [RIC 0-4]).

Es importante tener en cuenta que los pacientes con enfermedades reumáticas pueden presentar de manera concomitante fibromialgia, la cual se caracteriza por mayor sensibilización central al dolor. En esta cohorte, solo un paciente tenía diagnóstico de esta enfermedad y se encontraba en tratamiento con un inhibidor selectivo de la serotonina, y como tratamiento no farmacológico realizaba taichi y, según los autocuestionarios, presentaba síntomas depresivos leves y no tenía ansiedad.

En cuanto a otros antecedentes de enfermedad psiquiátrica diagnosticada previamente a la evaluación, cuatro pacientes tenían diagnóstico de depresión, cinco de trastorno de ansiedad, siete de ambas enfermedades, tres de ataques de pánico, uno tenía antecedente de depresión, ansiedad y ataques de pánico, y otro de ataques de pánico y trastorno de ansiedad. De estos 21 pacientes, solo 15 recibían tratamiento farmacológico para sus respectivas afecciones psiquiátricas. Según los cuestionarios PHQ-9 Y GAD-7, 11/21 pacientes

cumplieron los criterios de clasificación de depresión mayor y ansiedad concomitantemente, y uno de ellos presentó solamente ansiedad.

En algunos casos se ha reportado una discordancia entre los componentes subjetivos y objetivos incluidos en los índices compuestos de actividad de la enfermedad⁴⁸. La misma podría explicarse por comorbilidades como la depresión¹³. Según nuestro conocimiento, hasta el momento no se han publicado estudios en pacientes con APs que evalúen la influencia de ciertas afecciones psiquiátricas como la depresión y la ansiedad sobre los componentes subjetivos y objetivos de la enfermedad. Interesantemente, en este estudio observamos que los pacientes con APs que padecían depresión mayor y/o ansiedad presentaban valores más elevados de dolor como única variable subjetiva, y no se encontró asociación con los valores de PCR y ERS como variables objetivas.

Este estudio presenta varias fortalezas y limitaciones. Como fortalezas, pudo estudiarse una importante cantidad de pacientes con APs y, además de evaluar la depresión y la ansiedad, consideramos la presencia de ideación suicida. También, analizamos el impacto de la depresión y la ansiedad sobre los componentes de los índices compuestos de actividad de la enfermedad en pacientes con APs.

Como limitaciones, el diseño transversal de este estudio no nos permitió determinar factores de protección y de riesgo de depresión mayor, ansiedad o ideación suicida, y tampoco estudiar la evolución de aquellos pacientes que presentaron trastornos psiquiátricos luego de su derivación al servicio de salud mental para su correspondiente manejo y tratamiento.

CONCLUSIONES

La prevalencia de depresión mayor y de ansiedad en esta cohorte argentina de pacientes con APs fue del 26% y 59% respectivamente. La presencia de estos desórdenes del humor se asoció a mayor actividad de la enfermedad y menor probabilidad de alcanzar el estado de MDA, y esto fundamentalmente se vinculó con los componentes subjetivos de los índices compuestos, particularmente el dolor.

La depresión y la ansiedad son trastornos que ocurren con notable frecuencia, pero a menudo no son considerados en la atención de ru-

tina de los pacientes con APs, a pesar de que demostraron impactar sobre el control de la enfermedad y los costos de salud⁴⁹. Creemos que la detección y el tratamiento de estos trastornos deben incluirse dentro de la estrategia de evaluación y seguimiento de los pacientes con APs⁵⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatology* 2019;80(1):251-65.
2. Ritchlin CT, Colbert RA GD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(10):957-70.
3. Maldonado-Ficco H, Citera G, Maldonado-Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol* 2014;33(10):1489-93.
4. Ogdie A, Schwartzman S, Eder L, Maharaj A, Zisman D, Raychaudhuri S, et al. Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: Managing comorbidities and extraarticular manifestations. *J Rheumatol* 2014;41(11):2315-22.
5. Zaffarana C, Gallino Yanzi J, Cerda OL, Landi M, Schneeberger E, Citera G. Prevalence of obesity in patients with psoriatic arthritis and its impact on the severity of the disease. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(Suppl 10):A2768.
6. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, Landewé R, van den Bosch F, Bautista-Molano W, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis. Results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1016-23.
7. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis* 2019;22(6):967-73.
8. Kramer N, Cosgrove V, Dunlap K, Subramaniapillai M, McIntyre R, Suppes T. A clinical model for identifying an inflammatory phenotype in mood disorders. *J Psychiatr Res* 2019;113(1):148-58.
9. Husni M, Merola J, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(3):351-60.
10. Felger J, Lotrich F. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013;246(13):199-229.
11. McEvoy A, Bresnihan B, Fitzgerald O, Murphy E. Corticotropin-releasing hormone signaling in synovial tissue from patients with early inflammatory arthritis is mediated by the type 1 α corticotropin-releasing hormone receptor. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1761-7.
12. Arborelius L, Owens M, Plotsky P, Nemeroff C. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999;160(1):1-12.
13. McDonough E, Ayearst R, Eder L, Chandran V, Rosen C, Thavaneswaran A, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease. Prevalence and associated factors. *J Rheumatol* 2014;41(5):887-96.
14. Michelsen B, Kristianslund E, Sexton O, Hammer H, Fagerli K, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1906-10.

15. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory causes of pain in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(6):30.
16. Meeus M, Vervisch S, De Clerck L, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(4):556-67.
17. Isnardi CA, Capelusnik D, Schneeberger EE, Bazzarelli M, Berloco L, Blanco E, et al. Depression is a major determinant of functional capacity in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2021;27:180-85.
18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M ME. Inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4(6):561-71.
19. Roadloff L. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1(1):385.
20. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16(9):606-13.
21. Rossom R, Coleman K, Ahmedani B, Beck A, Johnson E, Oliver M, et al. Suicidal ideation reported on the PHQ9 and risk of suicidal behavior across age groups. *J Affect Disord* 2017;215(1):7-84.
22. Zöger S, Svedlund J, Holgers K. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) as a screening instrument in tinnitus evaluation. *Int J Audiol* 2004;43(8):458-64.
23. Spielberger C, Gorsuch R LR. The design of gradings with small interconnection numbers for random hunt selectors. *IEEE Trans Commun* 1975;23(7):714-21.
24. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166(10):1092-7.
25. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
26. Charlson M, Charlson R, Peterson J, Marinopoulos S, Briggs W, Hollenberg J. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008;61(12):1234-40.
27. Charlson M, Pompeim P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic in longitudinal studies. Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
28. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Katz R, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62(5):600-10.
29. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):127-32.
30. Wallace A. The exposure treatment of burns. *Lancet* 1951;3(4):501-4.
31. Esteve J, Battle ERA. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20(12):2116-22.
32. Citera G, Arriola M, Maldonado-Cocco JA, Rosemffet M, Sánchez M, Goñi M, et al. Validation and crosscultural adaptation of an Argentine spanish version of the Health Assessment Questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004;10(3):110-5.
33. McKenna S, Doward L, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale D. Development of the PsAQoL. A quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):162-9.
34. Finlay A, Khan G. Dermatology Life Quality Index (DLQI). A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6.
35. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen J. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1441-7.
36. Smolen J, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease activity index for psoriatic arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2):48-50.
37. Coronel AL, Schneeberger EE, Cerda OL, Zaffarana CF, MN, Landi M, et al. Disease activity in psoriatic arthritis-ESR index maybe a valid tool to evaluate disease activity in patients with psoriatic arthritis when CRP is not available. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(10):2554.
38. 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;38(1):44-8.
39. van Der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: First step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916-20.
40. Coates L, Helliwell P. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res* 2010;62(7):965-9.
41. Allen F, Harold A, Michael B, Andreasen N, Barlow D, Campbell M, et al. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. *Rev Mex Neurocienc* 2009;10(1):34-43.
42. Howells L, Chisholm A, Cotteril S, Chinoy HWR. The impact of disease severity, illness beliefs and coping strategies on outcomes in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res* 2018;70(1):295-302.
43. Zusman E, Howren A, Park JYE, Dutz J, De Vera M. Epidemiology of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(6):1481-8.
44. Kotsis K, Voulgari P, Tsifetaki N, MacHado M, Carvalho A, Creed F, et al. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1593-601.
45. Wu JJ, Penfold RB, Primates P, Fox TK, Stewart C, Reddy SP, et al. The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(7):1168-75.
46. Bavière W, Deprez X, Houvenagel E, Philippe P, Deken V, Flipo RM, et al. Association between comorbidities and quality of life in psoriatic arthritis: results from a multicentric cross-sectional study (PSAQUAL study). *J Rheumatol* 2020;47(3):369-76.
47. Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K, et al. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORDIC PATIENT survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *Arch Dermatol Res* 2019;311(5):351-60.

48. Michelsen B, Kristianslund E, Hammer H, Fagerli K, Lie E, Wierød A, et al. Discordance between tender and swollen joint count as well as patient's and evaluator's global assessment may reduce likelihood of remission in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Data from the prospective multicentre NORMARD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(4):708-11.
49. Uhlig T, Moe R, Kvien T. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2014;32(9):841-51.
50. Smolen J, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):6-16.

Artículo original

Frecuencia de infección por SARS-CoV-2 en asistentes a un congreso médico en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Datos del Congreso Argentino de Reumatología 2021

Frequency of SARS-CoV-2 infection in attendees at a medical congress in the Autonomous City of Buenos Aires. Data from the Argentine Congress of Rheumatology 2021

Rosana Quintana¹, Carolina Isnardi¹, Alejandro Brigante¹, Guillermo Pons-Estel¹, Enrique R. Soriano², Gustavo Citera³, Eduardo Mysler⁴, Javier Rosa², Guillermo Berbottó⁴, Verónica Bellomio⁵, María Celina de la Vega¹

RESUMEN

Palabras clave: eventos en salud; Reumatología; COVID-19.

Introducción: en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) organizó su congreso "híbrido" (presencial y virtual), en diciembre de 2021, en concordancia con la condición epidemiológica. El objetivo principal de este trabajo fue describir la frecuencia de nuevos casos de infección luego de asistir al Congreso y la opinión de los médicos sobre los aspectos de bioseguridad del evento, y como objetivo secundario, analizar las características de los asistentes durante la pandemia por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos: estudio transversal a través de una encuesta online, autoadministrada y anónima. Se encuestaron a los concurrentes (médicos y no médicos) al Congreso (presencial o virtual). La primera encuesta fue al momento de la inscripción y la segunda luego de 14 días de culminado, solo para los médicos. Se realizó un análisis descriptivo de los resultados.

Resultados: 1.322 individuos se inscribieron al Congreso; 1.039 (98,9%) eran médicos. 1.051 (79,5%) completaron la primera encuesta y 501 (48,2%) contestaron la segunda. Mientras 428 (85,4%) asistieron presencialmente, la virtualidad la eligieron aquellos con más años de ejercicio ($p=0,023$), con comorbilidades ($p=0,03$) y quienes tuvieron una internación previa por SARS-CoV-2 ($p=0,05$). Del total, 1.028 (97,8%) estaban vacunados. El 84,6% tuvo una opinión favorable sobre la modalidad "híbrida". Cinco (1,2%) presentaron síntomas de infección por SARS-CoV-2 y tres (0,7%) tuvieron confirmación diagnóstica.

Conclusiones: cinco personas registraron la infección sintomática después del evento. Las medidas de bioseguridad tomadas fueron las aconsejadas por el Ministerio de Salud de la Nación y la opinión de los médicos sobre las mismas fueron favorables.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (67-75)

ABSTRACT

Key words: health events; Rheumatology; COVID-19.

Introduction: in the context of the pandemic due to SARS-CoV-2, the Argentine Society of Rheumatology organized its "hybrid" congress (face-to-face and virtual), on December 2021, in accordance with the epidemiological condition. The main objective of this work was to describe the frequency of new cases of infection after attending the Congress and the opinion of doctors on the biosafety aspects of the event, and as a secondary objective, to analyze the characteristics of those attending the Congress during the pandemic. by SARS-CoV-2.

- ¹ Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Centro Médico Organización Médica de Investigación (OMI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Servicio de Reumatología, Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán, Argentina

Contacto de la autora: Rosana

Quintana

E-mail: rosanaquintana@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 25/05/22

Fecha de trabajo aceptado: 09/06/22

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

Materials and methods: cross-sectional study, through an online, self-administered and anonymous survey. The attendees (physician and non-physician) to the congress (face-to-face or virtual) were surveyed. The first survey was at the time of registration and the second after 14 days of finish, only for physicians. A descriptive analysis of the results was performed.

Results: 1,322 subjects registered for Congress; 1,039 (98.9%) were physicians. 1,051 (79.5%) completed the first survey and 501 (48.2%) answered the second. While 428 (85.4%) attended in person, virtuality was chosen by those with more years of practice ($p=0.023$), with comorbidities ($p=0.03$) and those who had a previous hospitalization for SARS-CoV-2 ($p=0.05$). Of the total, 1,028 (97.8%) were vaccinated. 84.6% had a favorable opinion about the "hybrid" modality. Five (1.2%) presented symptoms of SARS-CoV-2 infection and three (0.7%) had diagnostic confirmation.

Conclusions: five subjects had symptoms and three confirmed infections. The bio-safety measures taken were those recommended by the Ministry of Health and the opinion of the colleagues about them was favorable.

INTRODUCCIÓN

El coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) y del espectro de manifestaciones clínicas conocidas como la enfermedad (COVID-19), es el responsable de la pandemia que afecta al mundo desde 2019^{1,2}.

Debido a su alto grado de transmisibilidad, se dispuso una serie de normativas con el fin de favorecer el distanciamiento social, incluyendo la limitación de las reuniones que conglomerarían grandes cantidades de personas, como los eventos académicos. Con el transcurrir de la pandemia, las mismas se fueron flexibilizando y en este contexto la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció las consideraciones que debían tenerse en cuenta al momento de planificar un evento que implicara reuniones masivas: la densidad de la multitud, la naturaleza del contacto entre los participantes, la profesión de los participantes, la posible prevalencia de infección o de exposición previa, la edad de los participantes, el propósito del evento y su duración³. Asimismo, la implementación de la vacunación permitió que la población pudiera generar inmunidad individual, así como disminuir la posibilidad de transmisión del virus⁴. Los profesionales de la salud fueron incluidos dentro de la población objetivo a vacunar desde

el comienzo del plan estratégico nacional en diciembre de 2020.

La Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) organizó su Congreso anual con un formato "híbrido", con modalidad virtual y presencial, del 8 al 11 de diciembre de 2021, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Argentina), en concordancia con la condición epidemiológica. Al momento de su realización, Argentina transitaba un período de "valle" entre los diferentes brotes de la enfermedad.

En este contexto, el objetivo primario de este trabajo fue describir la frecuencia de nuevos casos de infección luego de asistir al Congreso SAR 2021 y la opinión de los médicos sobre los aspectos de bioseguridad del evento, y como objetivo secundario, analizar las características de los asistentes durante la pandemia por SARS-CoV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal con un muestreo no probabilístico, por conveniencia. Se implementó una encuesta *online*, autoadministrada y de carácter anónima, con preguntas estructuradas en relación al objetivo del estudio.

La población a encuestar incluyó a todos los concurrentes (médicos y no médicos) al Congreso Argentino de Reumatología 2021, ya sea de carácter presencial o virtual. Se realizó una encuesta

al momento de la inscripción y una segunda solo para los médicos luego de al menos 14 días de culminado el evento, en simultáneo con la obtención de los certificados de asistencia. La primera encuesta incluyó los siguientes aspectos: datos generales de los inscriptos, antecedentes en relación al ejercicio de la profesión durante la pandemia, antecedentes de infección previa por SARS-CoV-2, antecedentes de comorbilidades y antecedentes de vacunación. La segunda encuesta se enfocó en los siguientes tópicos: opinión sobre aspectos generales del evento a través de una puntuación del 0 al 10, y la infección por SARS-CoV-2 ocurrida luego del evento (Anexo I).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables. Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución de las mismas, y las variables categóricas como frecuencia y porcentaje. La opinión de los médicos se describió en la segunda encuesta a través de un puntaje de 0 (malo) a 10 (excelente) sobre los diferentes aspectos evaluados. La asociación entre la presencialidad o virtualidad al Congreso con variables de tipo categóricas se hizo mediante prueba de Chi-cuadrado, y en caso que no se cumplieran los supuestos, se aplicó la prueba exacta de Fisher. Si estas últimas eran continuas, se empleó la prueba T de Student o prueba U de Mann-Whitney, según correspondiera. Para el análisis se utilizó el programa estadístico R, versión 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, EE.UU.).

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, Ley 3301/09. 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.

RESULTADOS

Se inscribieron 1.322 individuos al Congreso, de los cuales 1.051 (79,5%) completaron la pri-

mera encuesta al momento de la inscripción. Doce eran agentes de propaganda médica (APM) y 1.039 (98,9%) médicos. La segunda encuesta la respondió un total de 501/1.039 (48,2%) médicos luego de un promedio de 16 días de culminado el evento, y de ellos, 428 (85,4%) asistieron de manera presencial (Figura 1).

La Tabla 1 describe las características de los inscriptos según la intención de asistir presencial o virtualmente. Las diferencias a remarcar son: la virtualidad fue la opción elegida por aquellos colegas con más años de ejercicio de la profesión (mediana en años 10,0 [2,0, 18,0] vs 6,0 [1,0, 16,0]; $p=0,023$), con más comorbilidades (56 [32,4%] vs 191 [21,8%]; $p=0,03$) y aquellos que tuvieron una internación previa debido a la enfermedad COVID-19 (5 [14,3%] vs 11 [5,0%]; $p=0,05$). Un porcentaje significativamente mayor de extranjeros asistió de manera virtual (15,0%) que presencial (0,79; $p<0,001$).

En la Figura 2 se muestra la distribución de inscriptos según su jurisdicción de residencia, y fueron Buenos Aires y la Capital Federal las más frecuentes, con un porcentaje de presencialidad del 86% y 89% respectivamente.

La gran mayoría de los asistentes (97,8%) estaba vacunado con el esquema completo de dos dosis, vigente al momento de la realización del Congreso. En la Tabla 2 se describen las vacunas administradas.

El 84,6% de los inscriptos tuvo una opinión favorable en relación a la implementación de la modalidad "híbrida" para el desarrollo del Congreso.

En la Tabla 3 se describe la opinión de los médicos que asistieron presencialmente al evento en relación a la adherencia a las diversas normas de bioseguridad. Solo el 18,9% de los encuestados creyó haber estado en situación de riesgo de contagio, siendo los eventos sociales los lugares de mayor exposición. Cinco (1,2%) presentaron síntomas sospechosos de infección por SARS-CoV-2, todos cumplieron el aislamiento preventivo aconsejado por el Ministerio de Salud de la Nación, y tres (0,7%) tuvieron confirmación diagnóstica por test de la infección por SARS-CoV-2. Dos de los tres casos confirmados fueron diagnosticados dentro de los 14 días posteriores al evento; el tercer caso ocurrió luego de 20 días de concluido el Congreso. Todos presentaron síntomas, pero sin necesidad de internación. Cuatro de los infectados creyeron que el contagio podría haberse relacionado con el evento académico.

Figura 1: Flujograma de los inscriptos y porcentajes de respondedores de ambas encuestas.

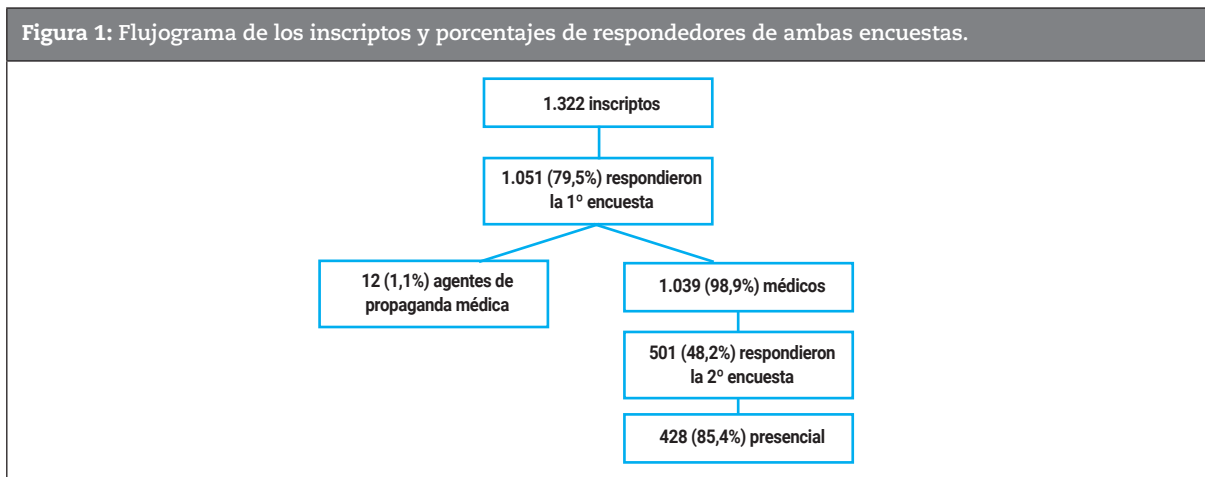


Figura 2: Distribución de los inscriptos según jurisdicción de residencia.

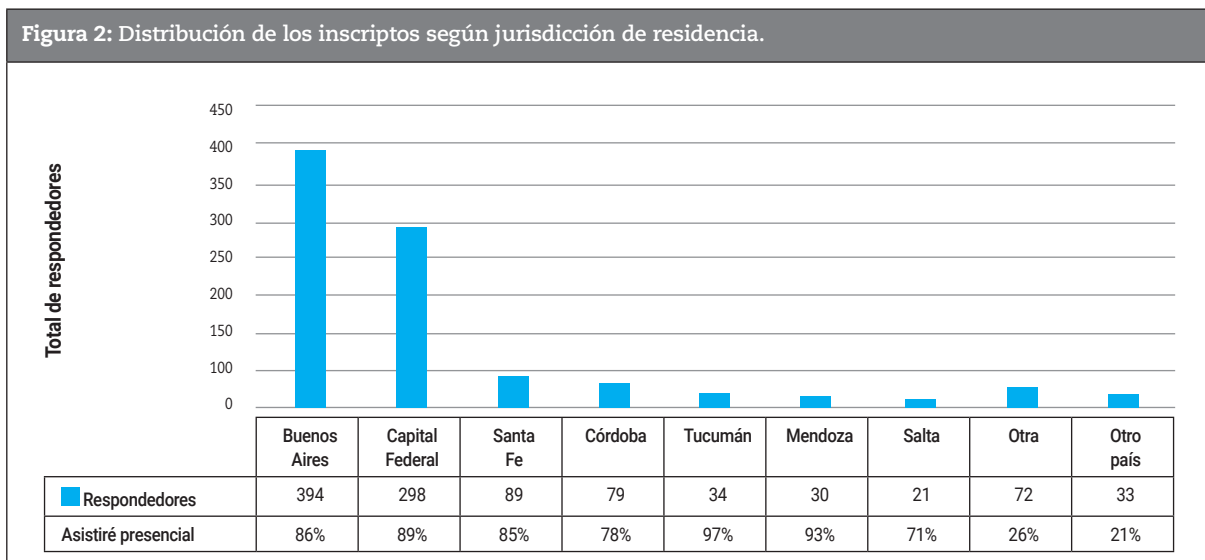


Tabla 1: Distribución de los inscriptos según la asistencia presencial o virtual al Congreso.

	Presencial (n=878)	Virtual (n=173)	p-valor	Total (N=1.051)
Años de ejercicio de la profesión en Reumatología, mediana (Q1, Q3)	6,0 (1,0, 16,0)	10,0 (2,0, 18,0)	0,023	6,0 (1,0, 16,0)
País de residencia, n (%):				
Argentina	870 (99,2)	147 (85,0)	<0,001	1.017 (96,9)
Otro	7 (0,79)	26 (15,0)		33 (3,1)
Lugar donde ejerce la profesión, n (%):				
Privado	283 (36,9)	66 (41,5)	0,537	349 (37,7)
Público	140 (18,3)	28 (17,6)		168 (18,1)
Público y privado	344 (44,9)	65 (40,9)		409 (44,2)
Internación (sala general o cuidados críticos), n (%)	42 (4,7)	10 (5,7)	0,718	52 (4,9)
Consultorio más internación, n (%)	126 (14,4)	20 (11,6)	0,396	146 (13,9)
Guardias activas, n (%)	27 (3,1)	7 (4,0)	0,671	34 (3,2)
Sin ejercicio de la profesión por pertenecer a un grupo de riesgo, n (%)	31 (3,5)	8 (4,6)	0,634	39 (3,7)
Comorbilidad asociada, n (%):				
Hipertensión arterial	191 (21,8)	56 (32,4)	0,003	247 (23,5)
Obesidad	80 (41,9)	23 (41,1)		35 (14,2)
Diabetes mellitus	26 (13,6)	9 (16,1)		35 (14,2)
Enfermedad cardiovascular	22 (11,5)	4 (7,1)		26 (10,5)
Cáncer	9 (4,7)	2 (3,5)		11 (4,4)
Inmunodeficiencia	9 (4,7)	2 (3,5)		11 (4,4)
Enfermedad pulmonar	3 (1,5)	6 (10,7)		4 (1,6)
Enfermedad renal	4 (2,0)	3 (5,3)		7 (2,8)
	3 (1,5)	1 (1,7)	4 (1,6)	

Tabla 1: Distribución de los inscriptos según la asistencia presencial o virtual al Congreso.

	Presencial (n=878)	Virtual (n=173)	p-valor	Total (N=1.051)
Infección previa por SARS-CoV-2, n (%)	217 (24,7)	35 (20,2)	0,101	252 (24,0)
Severidad de la enfermedad COVID-19 (primer evento), n (%):				
Asintomática	33 (15,2)	9 (25,7)	0,050	42 (16,7)
Sintomática sin internación	170 (78,3)	21 (60,0)		191 (75,8)
Sintomática con internación en sala general	11 (5,0)	5 (14,3)		16 (6,3)
Sintomática con internación en terapia intensiva	3 (1,3)	0 (0)		3 (1,1)
Presencia de síntomas pos-COVID, n (%)	32 (3,6)	7 (4,0)	0,360	39 (3,7)
Vacunación con esquema completo*, n (%)	861 (98,1)	167 (96,5)	0,196	1028 (97,8)
Opinión favorable sobre la organización "híbrida" del Congreso	749 (85,3)	140 (80,9)	0,014	889 (84,6)

NC: no calculado por baja frecuencia en las categorías; Q1, Q3 (cuartilo 1, cuartilo 3).

* Esquema completo de dos dosis, vigente al momento de la realización del Congreso.

Tabla 2: Frecuencia de los esquemas de dos dosis de vacunas administradas a los inscriptos al Congreso.

Vacuna administrada ^(*) , n(%)	Total (N=1.051)
Sputnik V (<i>Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology</i>)	577 (56,1)
Sinopharm (<i>Beijing Institute of Biological Products</i>)	121 (11,8)
Covishield (<i>Serum Institute of India/Universidad de Oxford/AstraZeneca</i>)	112 (10,9)
Combinación Sputnik V + AstraZeneca	109 (10,6)
Otra	48 (4,6)
Comirnaty (<i>BioNTech/Pfizer</i>)	21 (2,0)
Janssen COVID-19 (<i>Janssen Pharmaceutical Companies</i>)	13 (1,2)
Combinación Sputnik V + Moderna	10 (0,9)
Moderna (<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>)	10 (0,9)
SinoVac (<i>Wuhan Institute of Biological Products</i>)	4 (0,3)
CanSinoBio (<i>Beijing Institute of Biotechnology</i>)	2 (0,1)
Novavax	1 (0,09)

*datos perdidos.

Tabla 3: Resultados de la segunda encuesta (al menos 14 días luego de la culminación del evento)**.

	Total (N=428)
Adherencia general al cumplimiento de normas de bioseguridad del recinto del Congreso, <i>media (DE)</i>	577 (56,1)
Adherencia a la bioseguridad de los espacios durante las sesiones académicas, <i>media (DE)⁽¹⁾</i>	121 (11,8)
Adherencia a la bioseguridad de los espacios durante las jornadas de descanso (almuerzo, <i>break</i>), <i>media (DE)⁽³⁾</i>	112 (10,9)
Adherencia a la bioseguridad de los espacios durante los eventos sociales (cóctel de apertura, cena de cierre), <i>media (DE)⁽²³⁾</i>	109 (10,6)
Adherencia de los participantes al uso de mascarilla, <i>media (DE)⁽¹⁰⁾</i>	48 (4,6)
Adherencia de los participantes al distanciamiento adecuado, <i>media (DE)⁽²⁾</i>	21 (2,0)
Adherencia a la bioseguridad del hospedaje, <i>media (DE)⁽⁸¹⁾</i>	13 (1,2)
Aplicación de las medidas de bioseguridad en la atención médica si fue necesario, <i>media (DE)⁽¹⁶¹⁾</i>	10 (0,9)
¿Cree haber estado en situación de riesgo de transmisión viral durante las actividades presenciales? ⁽²⁾ n (%)	10 (0,9)
Momentos de mayor exposición ⁽²⁴⁶⁾ , n (%):	
Durante los eventos sociales	98 (22,9)
Durante las jornadas de descanso	32 (7,5)
Durante las sesiones académicas	52 (12,1)
Síntomas compatibles con infección por SARS-CoV- 2 luego del evento, n (%)	5 (1,2)

Tabla 3: Resultados de la segunda encuesta (al menos 14 días luego de la culminación del evento)**.

	Total (N=428)
Aislamiento preventivo, n (%)	5 (1,2)
Infección por SARS-Cov-2 posevento, n (%)	5 (1,2)
Confirmado por test diagnóstico, n (%)	3(0,7)
Reinfección, n (%)	1 (0,2)
¿Cree que la infección estuvo relacionada con la presencialidad del Congreso?, n (%): Tal vez	4/5 (80,0)

DE: desvío estándar.

*datos perdidos.

** La opinión de los médicos se midió a través de una escala de puntuación de 0 (malo) a 10 (excelente) sobre los diferentes aspectos evaluados.

DISCUSIÓN

Este trabajo resume el esfuerzo de la SAR para retomar las actividades presenciales, intentando priorizar la bioseguridad de todos los participantes.

La pandemia ha afectado a la comunidad en general y particularmente a la comunidad médica. Los eventos científicos y de otros rubros han sido postergados en los últimos 2 años. La adaptación a otros modos de interacción ha sido rápida y masiva⁴⁻⁶. Las principales desventajas de la virtualidad se estudiaron en diferentes contextos. Dentro de las principales podemos remarcar: la falta de socialización, la imposibilidad de generar encuentros de trabajo y la limitación de la conectividad⁴⁻⁸. La posibilidad de implementar la modalidad “híbrida” ha sido de ayuda y se utiliza en diversos ambientes académicos⁸⁻¹⁰, dado que permite la interacción con colegas nacionales o extranjeros que, por diversos motivos, no pueden trasladarse al lugar del evento.

En el presente trabajo se observó que la opción virtual la eligieron muchos asistentes extranjeros, así como aquellos colegas con más años de profesión, más comorbilidades o que tuvieron infección previa por SARS-CoV-2 que requirió internación. Es esencial en este momento de crisis intentar que la presencialidad sea una realidad, siempre y cuando esté asegurado el ambiente propicio para realizar el evento⁹⁻¹¹.

Los encuestados evaluaron de manera satisfactoria las medidas de bioseguridad implementadas. Las de menor puntaje fueron las relacionadas con los eventos sociales y el cumplimiento del distanciamiento durante los mismos. Un bajo porcentaje de los encuestados describió haber estado en una situación de ries-

go de contagio. En este sentido, la percepción del riesgo durante la pandemia se estudió desde diversos aspectos sociales y psicológicos^{12,13}. Los profesionales de la salud son las personas más instruidas en normas de bioseguridad, sin embargo, se ponen de manifiesto sentimientos como el miedo, la incertidumbre y la subjetividad, inherentes al ser humano^{12,13}.

El número de infecciones sintomáticas posevento fue bajo. La situación epidemiológica en Argentina al momento de la realización del Congreso era favorable. La cepa circulante era la Delta, con un alto grado de contagiosidad, pero mucho menor entre individuos vacunados¹⁴. Observamos un alto porcentaje de adherencia al esquema de vacunación vigente entre los asistentes. Dado que la posibilidad de transmisión del virus entre los concurrentes a este tipo de eventos masivos era alta, creemos que los casos reportados no parecerían tener relación directa con la asistencia al evento *per se* porque el número de casos esperable luego del mismo hubiera sido importante¹⁵.

Las principales limitaciones de este estudio fueron que solo el 48,2% de los asistentes respondió la segunda encuesta, y que no se realizaron testeos para detección de infección por SARS-CoV-2 pre ni poscongreso que nos permitiera valorar en forma objetiva las medidas de incidencia (ya sea acumulada y/o densidad de incidencia), así como estudiar el índice de contagiosidad relacionado con el evento. Como principal fortaleza creemos que ha sido un trabajo novedoso, que incluyó un gran número de individuos que asistió a un evento científico.

CONCLUSIONES

La frecuencia de individuos infectados resultó baja en el contexto de pandemia. El dato es novedoso en el marco de un evento científico predominantemente presencial.

Agradecimientos

A todos los asistentes al Congreso que respondieron ambas encuestas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
2. Organización Mundial de la Salud; 2021. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19. Acceso: 02/01/22. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.
3. Organización Mundial de la Salud; 2021. Acceso: 02/01/22. Disponible en: https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-mass-gatherings-and-covid-19?gclid=EAIAIQobChMI9bTX2duT9wIVdRXUAR178wWIEAAYASAAEgLbj_D_BwE.
4. Organización Mundial de la Salud; 2021. Acceso: 02/01/22. Disponible en: [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)).
5. Hanaei S, Takian A, Majdzadeh R, Maboloc C, Grossmann I, et al. Emerging standards and the hybrid model for organizing scientific events during and after the COVID-19 pandemic. *Disaster Med Public Health Prep* 2020;26:1-6.
6. Houston S. Lessons of COVID-19: virtual conferences. *J Exp Med* 2020;217(9): e20201467.
7. Wong D. A critical literature review on e-learning limitations. *J Adv Sci Arts* 2007;2(1):55-62.
8. James WB, Gardner DL. Learning styles: implications for distance learning. *New Directions for Adult and Continuing Education* 1995;67:19-32.
9. McGowan BS. Continuing medical education in a time of social distancing. Washington D.C.: Almanac; 2020. Citado: 16/05/20. Disponible en: <http://almanac.acehp.org/p/bl/et/blogid=2&blogaid=597>.
10. Margolis A. ¿Cómo migrar de un congreso tradicional a un congreso semipresencial o totalmente virtual? Un caso de estudio de éxito frente a la pandemia por COVID-19. *Rev Colomb Nefrol* 2020;7(1):360-362.
11. Richter JG, Chehab G, Knitz J, Krotova A, Schneider M, et al. Annual meeting of the German Society for Rheumatology going virtual-successfully defying the pandemic. *Rheumatol* 2021;80(5):399-407.
12. Hernández JR. La pandemia y las personas: la clave está en el riesgo. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* 2020;57:e1017.
13. Saletti-Cuesta L, Tumas N, Berra S, Johnson C. Percepción de riesgo de contagio y severidad ante el coronavirus en la primera fase de la pandemia en Argentina. *Gac Sanit* 2020;34(Espec Congr):1-5.
14. COVID-19. Situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina -se49/2021. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/12/vigilancia-genomica-se49.pdf>.
15. Wong F, Collins JJ. Evidence that coronavirus superspreading is fat-tailed. *PNAS*, 2020;117:47.

ANEXO I

Encuesta al momento de la inscripción al Congreso Argentino de Reumatología 2021

Estimada/o colega: le solicitamos su consentimiento para obtener información sobre su condición de salud y esquema de vacunación para SARS-CoV-2 al momento de su inscripción al Congreso de la Sociedad Argentina de Reumatología. El propósito es contar con información fidedigna sobre los asistentes al Congreso. Los datos recogidos se usarán solo para fines académicos y serán de carácter confidencial.

Muchas gracias por su participación

Acepto participar: Sí / NO

Pregunta	Opciones (tildar lo que corresponda)	Si la respuesta anterior fue afirmativa	Si la respuesta anterior es negativa	
Provincia de origen	<input type="radio"/> Buenos Aires <input type="radio"/> Ciudad Autónoma de Buenos Aires <input type="radio"/> Catamarca <input type="radio"/> Chaco <input type="radio"/> Chubut <input type="radio"/> Córdoba <input type="radio"/> Corrientes <input type="radio"/> Entre Ríos <input type="radio"/> Formosa <input type="radio"/> Jujuy <input type="radio"/> La Pampa <input type="radio"/> La Rioja <input type="radio"/> Mendoza <input type="radio"/> Misiones <input type="radio"/> Neuquén <input type="radio"/> Río Negro <input type="radio"/> Salta <input type="radio"/> San Juan <input type="radio"/> San Luis <input type="radio"/> Santa Cruz <input type="radio"/> Santa Fe <input type="radio"/> Santiago del Estero <input type="radio"/> Tierra del Fuego <input type="radio"/> Tucumán	Confirmado por test diagnóstico: <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocida Fecha del evento: --/--/---- Reinfeción: <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocida Severidad de la enfermedad: <input type="radio"/> Asintomática <input type="radio"/> Sintomática sin internación <input type="radio"/> Sintomática con internación en sala general <input type="radio"/> Sintomática con internación en terapia intensiva	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconozco	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No quiero responder
Años de ejercicio profesional en Reumatología	Numérica	Presentó síntomas pos-COVID (duración mayor a 12 semanas)?	Si la respuesta es afirmativa	
Lugar y tipo de atención del ejercicio profesional (tildar más de una opción)	<input type="radio"/> Público <input type="radio"/> Privado <input type="radio"/> Público y privado <input type="radio"/> Consultorio externo <input type="radio"/> Internación <input type="radio"/> Consultorio más internación <input type="radio"/> Guardias activas <input type="radio"/> No estoy ejerciendo en este momento por pertenecer a un grupo de riesgo	¿Está vacunado con esquema completo?	Vacuna administrada: <input type="radio"/> Sputnik V (<i>Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology</i>) <input type="radio"/> Covishield (<i>Serum Institute of India/ Universidad de Oxford/AstraZeneca</i>) <input type="radio"/> CanSinoBio (<i>Beijing Institute of Biotechnology</i>) <input type="radio"/> Janssen COVID-19 (<i>Janssen Pharmaceutical Companies</i>) <input type="radio"/> Moderna (<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>) <input type="radio"/> Comirnaty (<i>BioNTech/Pfizer</i>) <input type="radio"/> Sinopharm (<i>Beijing Institute of Biological Products</i>) <input type="radio"/> SinoVac (<i>Wuhan Institute of Biological Products</i>) <input type="radio"/> Novavax <input type="radio"/> Combinación Sputnik V + Moderna <input type="radio"/> Combinación Sputnik V + AstraZeneca <input type="radio"/> Otra: ¿cuál?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No quiero responder
¿Ejerce alguna otra especialidad? ¿Cuál?	Describir	¿Tiene alguna comorbilidad asociada a mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por SARS-CoV-2?	Fecha de la última dosis: --/--/----	
¿Tiene alguna comorbilidad asociada a mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por SARS-CoV-2?	<input type="radio"/> Hipertensión arterial <input type="radio"/> Enfermedad cardiovascular <input type="radio"/> Diabetes mellitus <input type="radio"/> Enfermedad Pulmonar <input type="radio"/> Obesidad <input type="radio"/> Enfermedad renal <input type="radio"/> Cáncer <input type="radio"/> Inmunodeficiencia <input type="radio"/> Otras (describir):	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconozco	Motivo de no esquema completo: <input type="radio"/> Por evento adverso <input type="radio"/> Por decisión personal <input type="radio"/> Todavía estoy en ventana de recibir la segunda dosis <input type="radio"/> Otra (describir):	
¿Tuvo infección por SARS-Cov-2?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconozco			

¿Cree que la opción de la organización híbrida del Congreso es la adecuada?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No lo sé
¿Asistirá de manera presencial?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Todavía no lo he decidido
Si la respuesta fue negativa	Motivo: <input type="radio"/> No es una opción segura para mí <input type="radio"/> Tengo factores de riesgo para evitar el evento presencial <input type="radio"/> No tengo seguridad que la organización sea la adecuada <input type="radio"/> Otra; describir

¿Cree haber estado en situación de riesgo de transmisión viral durante las actividades presenciales? Si su respuesta anterior fue afirmativa, ¿cuál fue para usted el momento de mayor exposición?	Sí/No/No estoy seguro <ul style="list-style-type: none"> • Durante las sesiones académicas • Durante las jornadas de descanso (almuerzo, <i>break</i>) • Durante los eventos sociales (cena, desayunos de trabajo)
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Encuesta al momento de la inscripción al Congreso Argentino de Reumatología 2021

Preguntas	Opción de respuesta
¿Asistió al Congreso de manera presencial?	Sí/No
Si la respuesta anterior fue afirmativa:	<ul style="list-style-type: none"> • Cumplimiento de normas de bioseguridad del recinto del Congreso: 0=malo al 10=excelente
¿Cree que se cumplieron con las normativas de seguridad para el desarrollo de las actividades presenciales?	<ul style="list-style-type: none"> • Espacios adecuados durante las sesiones académicas: 0=malo al 10=excelente • Espacios adecuados durante las jornadas de descanso (almuerzo, <i>break</i>): 0=malo al 10=excelente
Califique su experiencia (0=malo-10=excelente) en los siguientes aspectos:	<ul style="list-style-type: none"> • Espacios adecuados durante los eventos sociales (cóctel de apertura, cena de cierre): 0=malo al 10=excelente • Uso de mascarilla: 0=malo al 10=excelente • Distanciamiento adecuado: 0=malo al 10=excelente • Hospedaje: 0=malo al 10=excelente • Atención médica si fuera necesario: 0=malo al 10=excelente

¿Tuvo síntomas compatibles con infección por SARS-CoV-2 luego del evento?	Sí/No
¿Tuvo que realizar aislamiento preventivo?	Sí/No
¿Se diagnosticó infección por SARS-Cov 2 posevento?	Sí/No
Si la respuesta anterior fue afirmativa:	Confirmado por test diagnóstico: Sí: fecha: No Reinfeción: Sí No Severidad de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> • Asintomática • Sintomática sin internación • Sintomática con internación en sala general • Sintomática con internación en terapia intensiva
¿Cree que la infección estuvo relacionada con la presencialidad del Congreso?	Sí/No/No lo sé

Artículo original

Neutropenia al diagnóstico de lupus eritematoso sistémico: prevalencia y correlaciones clínicas y serológicas. Nuestra cohorte

Neutropenia at diagnosis of systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical and serological correlations. Our cohort

Jonathan Rebak, Delmeza Yucra, Jorge Brigante, Adriana Hamauí, Diana Dubinsky

Palabras clave: neutropenia; autoinmune; lupus eritematoso sistémico.

RESUMEN

Introducción: las manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico (LES) son frecuentes. La leucopenia se presenta del 50 al 60% de los casos, pero solo el 17% tiene un recuento leucocitario $<1.000/\text{mm}^3$. La neutropenia en pacientes con leucopenia ocurre entre un 20-40% (según el valor de corte del laboratorio).

Los mecanismos posibles de neutropenia descriptos son: aumento en la destrucción de granulocitos periféricos por anticuerpos antineutrófilos, opsonización y destrucción por monocitos; cambios en el pool esplénico y marginal; y disminución en la producción medular.

La formación de trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*, NETs) contribuye en la producción de interferón tipo 1 (IFN-1) a partir de plasmocitos y células dendríticas causando daño endotelial y cambios protrombóticos. La NETosis y el *clearance* anormal de material apoptótico promueven mayor liberación de antígenos y la consiguiente formación de autoanticuerpos.

Las consecuencias infecciosas de la neutropenia al diagnóstico de LES se desconocen.

Los objetivos del presente estudio fueron conocer la prevalencia de la neutropenia al diagnóstico de LES, determinar su correlación con otras variables de la patología, y estudiar su relación con una mayor probabilidad de actividad, daño, infecciones y mortalidad.

Materiales y métodos: estudio descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, SLICC 2012) de la cohorte del Sanatorio, desde enero de 2010 a diciembre de 2020. Se consignaron variables demográficas y asociadas a la enfermedad (criterios clínicos y de laboratorio). Escala de actividad: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2k* (SLEDAI-2k).

Se dividieron en dos grupos según la presencia de neutropenia ($<1.500/\text{mm}^3$). Se definió un subgrupo de neutropenia severa: $<500/\text{mm}^3$.

En pacientes con neutropenia se evaluó la presencia de infección viral, bacteriana y tratamiento con factor de crecimiento de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF).

Análisis estadístico: los datos descriptivos se presentaron como medias y sus desvíos estándar ($\pm\text{DS}$) (variables continuas) y porcentajes (variables categóricas). Se compararon variables independientes de acuerdo con su distribución con test Mann Whitney. Se utilizó prueba t de Student para comparación de medias, y chi cuadrado (X^2) para variables cualitativas. Se consideró como estadísticamente una $p \leq 0,05$.

Resultados: se incluyeron 70 pacientes. Mujeres 59 (84%), edad media 38,6 años (18-72). Leucopenia 24 (34%), linfopenia 30 (42,8%), neutropenia 12 (17%), neutropenia severa 2 (2,8%) y plaquetopenia 7 (10%). Grupo con neutropenia (n=12): Sicca 12 (100%). Media índice neutrófilo/linfocito (INL) 1,33 (DS 0,69), infecciones: virus de Epstein-Barr (VEB) IgM (+) uno, parvovirus y CMV solicitados y negativos dos. PAMO realizada una: normal. Pacientes en tratamiento con GM-GSF: dos, sin eventos adversos. Dos infecciones urinarias.

Conclusiones: en nuestro estudio se observó correlación entre neutropenia con síntomas Sicca, leucopenia y linfopenia, y un INL menor. Se desconoce si se relacionó a peor evolución. La presencia de infección fue baja (16%). Dos pacientes requirieron GM-GSF (con neutropenia severa), sin haber presentado eventos adversos.

ABSTRACT

Key words: neutropenia; autoimmune; systemic erythematosus lupus.

Servicio de Reumatología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Jonathan Rebak

E-mail: jonarebak@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 13/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 06/05/22

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

Introduction: hematological manifestations are frequent in systemic erythematosus lupus (SLE). Leukopenia is seen in between 50 to 60% of cases, but only 17% has a leukocyte count $<1,000/\text{mm}^3$. Neutropenia in patients with leukopenia occurs between 20-40% of cases, depending on the cut-off value used.

Possible described mechanisms for neutropenia are: an increase in destruction of granulocytes by anti-neutrophil antibodies, opsonization and destruction by monocytes; change in the splenic and marginal neutrophil pool; a diminished production in the bone marrow.

The formation of NETs contributes to the production of INF-1 from plasmacytes and dendritic cells, causing endothelial damage and pro-thrombotic changes. NETosis and apoptotic abnormal clearance promote the formation of antigens and subsequent autoantibodies.

Infectious consequences of neutropenia in SLE are still unknown.

The objectives of this article were to know the prevalence of neutropenia at diagnosis of SLE in our hospital, and secondly to determine its correlation with other variables of the disease and to investigate whether it's related with a greater probability of infections.

Materials and methods: descriptive, retrospective study. Patients with diagnosis of SLE (SLICC 2012) from our cohort were included. Demographic and related to disease variables were stated. Activity scale: SLEDAI-2k.

Patients were divided into two groups according to the presence or absence of neutropenia ($<1.500/\text{mm}^3$) and multivariate analysis was performed to clinical and analytical variables. A subgroup with severe neutropenia ($<500/\text{mm}^3$) was evaluated.

Multivariate analysis was performed to detect correlations between a diminished neutrophil count and clinical manifestations, disease severity, autoantibodies profile, infections, and associated diseases.

In neutropenic patients, the presence of viral or bacterial infection and the use of GM-GSF were evaluated.

Statistical analysis was performed as mean \pm SD for continuous variables and percentage for categorical variables. T-Test or Mann-Whitney were used to compare independent variables according to distribution. Student's T and Chi-Square for qualitative variables. Statistical significance: $p<0.05$.

Results: 70 patients were included. Female 59 (84%), mean age 38.6 years (18-72). Leukopenia 24 (34%), lymphopenia 30 (42.8%), neutropenia 12 (17%), severe 2 (2.8%), thrombocytopenia 7 (10%).

Neutropenic group: Sicca 12 (100%), neutrophil/lymphocyte index (NLI) 1.33 (DS 0.69), infections: EBV IgM+1/12, parvovirus and CMV negative 2/12. BMA 1/12, without pathologic findings. GM-GSF 2/12. Infections: 2/12 (urinary).

Conclusions: we observed a correlation between Sicca symptoms, leuko and lymphopenia, and a lower NLI. The clinical significance of these findings was uncertain. The presence of infection was low (16%). Two required GM-GSF, having not presented adverse events.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune que presenta un extenso espectro de signos, síntomas y manifestaciones de laboratorio.

Las anormalidades hematológicas incluyen: anemia, trombocitopenia y leucopenia; esta última, a su vez, puede ser por neutropenia, linfopenia, o ambas.

La neutropenia es un hallazgo de laboratorio que puede apreciarse en varias enfermedades. Su aparición en el LES es relativamente infrecuente, pero de relevancia clínica. Puede ser causada por la enfermedad *per se* o ser secundaria al tratamiento instaurado; esto último es lo más frecuente.

Cuando se trata de una manifestación del LES, puede deberse a la disminución de la producción de neutrófilos en la médula ósea, o al secuestro y destrucción periférica de los mismos mediante opsonización por autoanticuerpos.

Los objetivos de este trabajo fueron conocer la prevalencia de neutropenia al diagnóstico de LES, evaluar su relación tanto con las manifestaciones clínicas o de laboratorio puntuales relacionadas con el LES, como con mayor actividad, daño, infección o muerte.

También fue determinar la prevalencia de la neutropenia al diagnóstico de LES en nuestro centro y, secundariamente, conocer su correlación con otras variables de la patología y pesquisar si se relaciona con una mayor probabilidad de infecciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio de historias clínicas electrónicas de una cohorte de lupus del Sanatorio Güemes (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina) al momento del diagnóstico de la patología, desde enero de 2010 a diciembre de 2020. Se incluyeron sujetos con diagnóstico de LES mediante los criterios *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC 2012). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de lupus cutáneo crónico como única manifestación, aquellos con dudoso diagnóstico de LES vs enfermedad mixta del tejido conectivo vs síndrome de superposición, y pacientes con diagnóstico de LES, pero de quienes no se disponía del hemograma al momento del diagnóstico.

Se consignaron los datos en una hoja de cálculo. Se dividieron en dos grupos: con neutropenia (definida como recuento absoluto $<1.500/\text{mm}^3$) y sin neutropenia. Dentro del primero, se incluyó un subgrupo de neutropenia severa definida como un recuento absoluto de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$. De acuerdo con el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2k* (SLEDAI-2k), se definió leucopenia como recuento $<3.000/\text{mm}^3$ y plaquetopenia como un recuento $<100.000/\text{mm}^3$.

Se realizó un análisis multivariado para evaluar la presencia de correlación entre: neutropenia y las manifestaciones clínicas, los dominios de afectación del LES, la actividad según SLEDAI-2k, el daño acumulado al diagnóstico por SDI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology -SLICC/ACR- Damage Index*), los autoanticuerpos hallados y la presencia de síndromes de Sjögren y antifosfolipídico, las infecciones y muerte.

Para el análisis se utilizó el software EpiInfo® v7.2 del CDC. Para la estadística descriptiva se empleó media \pm desvío estándar o mediana \pm rangos intercuartiles según distribución. T-Test, U de Mann-Whitney, χ^2 , según correspondiera. Se consideró como estadísticamente una $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes, 59 (84%) mujeres, la edad media al diagnóstico de LES fue de 38,6 años (DS 18-72).

Del total, 24 pacientes (34%) presentaron leucopenia, 30 (42,8%) linfopenia y 12 (17%) neutropenia. La misma fue severa en dos (2,8%).

Se observó plaquetopenia en ambos grupos, en un total de seis pacientes (8,5%): dos (16,67%) en los neutropénicos y cuatro (6,90%) en el resto.

Dentro de los pacientes con leucopenia ($n=24$) se detectó: neutropenia en 12 (50%), linfopenia en 10 (41%) y neutropenia severa en dos (8,3%)

Dentro del grupo con neutropenia ($n=12$), se halló infección por virus de Epstein-Barr (VEB) (IgM +) en uno. A tres de los restantes 12 pacientes se les realizó el panel viral (VEB, CMV, parvovirus B19, Coxsackie), con resultado negativo. Se realizó PAMO/BMO en un solo paciente, que fue normal.

Solamente dos de los 12 pacientes neutropénicos presentaron infección concomitante, siendo ambas sepsis a foco urinario por *E. coli* multi-

sensible, una en el grupo de neutropenia severa. Ambas fueron tratadas satisfactoriamente.

Los dos pacientes con neutropenia severa recibieron factor de crecimiento de colonias de

granulocitos y monocitos (GM-GSF), sin presentar eventos adversos. Ninguno de los 12 pacientes con neutropenia falleció al momento del diagnóstico de LES.

Tabla 1: Resultados de las variables estudiadas.

Neutropenia	No (n=58)	Sí (n=12)	OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	49 (84,5%)	10 (83,3%)	N/A	
Edad al diagnóstico (años)	39,4 (14,91)	35,3 (14,3)	N/A	
Demora diagnóstica (meses)	19 (7,5-55)	23,5 (8-35)	N/A	0,39
Tabaquismo	11 (18,9%)	2 (16,7%)	0,8 (0,16-4,5)	0,85
Eritema malar	32 (55,2%)	8 (66,7%)	1,6 (0,44-6)	0,46
Lupus discoide	6 (10,3%)	2 (16,7%)	1,7 (0,3-9,8)	0,53
Úlceras	21 (36,2%)	4 (33,3%)	0,9 (0,23-3,3)	0,85
Fotosensibilidad	25 (43,1%)	6 (50%)	1,3 (0,4-4,6)	0,66
Sicca	13 (22,4%)	12 (100%)	N/A	<0,0001
Alopecia	20 (34,5%)	3 (25%)	0,6 (0,15-2,6)	0,53
Artralgias	47 (81,0%)	12 (100%)	6 (0,33-110)	0,22
Artritis	30 (51,7%)	6 (50%)	0,9 (0,3-3,2)	0,91
Raynaud	19 (32,7%)	5 (41,7%)	1,5 (0,4-5,2)	0,55
Serositis	17 (29,3%)	4 (33,3%)	1,2 (0,32-4,5)	0,78
Renal	22 (37,9%)	4 (33,3%)	0,8 (0,2-3)	0,76
Neurológico	2 (3,4%)	0 (0%)	0,9 (0-20)	0,94
SLEDAI-2k	9,5 (+/- 4,4)	9,2 (+/- 5,8)	N/A	0,87
SDI ≥ 1	23 (39,6%)	2 (26,7%)	0,3 (0-1,5)	0,15
Hemoglobina	11,3 (+/- 2)	10,3 (+/- 2)	N/A	0,13
Leucopenia	2 (3,4%)	11 (91,7%)	308 (25-3700)	<0,0001
Linfopenia	20 (34,5%)	10 (83,3%)	9,5 (1,9-48)	0,003
INL	3,79 (+/-2,6)	1,33 (+/-0,69)	N/A	0,001
Plaquetopenia	4 (6,9%)	2 (16,7%)	2,7 (0,4-16,8)	0,28
Anemia hemolítica	8 (13,8%)	2 (16,7%)	1,2 (0,2-6,8)	0,79
Anti-DNAc	36 (62%)	5/11 (45,5%)	0,5 (0,1-1,9)	0,31
C3↓	24 (41,4%)	4 (33,3%)	0,7 (0,2-2,6)	0,6
C4↓	43 (74,1%)	10 (83,3%)	1,7 (0,3-8,9)	0,5
Anti-U1RNP	16/56 (28,6%)	5/11 (45,5%)	2 (0,6-7,8)	0,28
Anti-Sm	17 (29,3%)	4 (33,3%)	1,2 (0,3-4,5)	0,78
Anti-Ro	25/57 (43,9%)	5/11 (45,4%)	1 (0,3-3,9)	0,92
Anti-La	10/56 (17,9%)	1/11 (9,1%)	0,5 (0,05-4)	0,48
Sjögren	5 (8,62%)	0 (0%)	0,4 (0-7,5)	0,53
SAF	4 (6,90%)	0 (0%)	0,5 (0-9,6)	0,63
aFL	12 (20,7%)	0 (0%)	0,1 (0-2,69)	0,2
Infección	5 (8,6%)	2 (16,7%)	2,1 (0,4-12,5)	0,41

SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2k; SDI: SLICC Disease Index; INL: índice neutrófilo linfocito; SAF: síndrome antifosfolípido; aFL: antifosfolípidos; N/A: no aplica.

DISCUSIÓN

La neutropenia en patologías autoinmunes puede tener causas diversas aún no del todo conocidas. Ante su hallazgo debe considerarse un abanico de posibilidades: que sea una manifestación de la enfermedad basal del paciente, que presente superposición con otra enfermedad que pueda provocarla, o bien que la neutropenia se trate de un efecto adverso propio del tratamiento que el paciente reciba^{1,9}.

La neutropenia inmune se clasifica en primaria o secundaria en base a si existe una enfermedad autoinmune subyacente, o si se trata de un hallazgo aislado en el laboratorio².

La prevalencia de neutropenia en lupus se estima en un 20-40%. En este trabajo se encontró una prevalencia levemente menor a la reportada; sin embargo, aquí solamente se ha considerado la prevalencia de neutropenia al diagnóstico de lupus y no durante la evolución de la patología.

Existen varias teorías acerca de su origen, si bien se cree que la base fisiopatológica sería por autoanticuerpos antineutrófilos^{13,14,16,17,20}. Los mecanismos posibles son: la inhibición de precursores granulocíticos en la médula ósea, la opsonización y fagocitosis, la marginalización de pool vascular, el secuestro esplénico, la destrucción periférica, o la apoptosis de neutrófilos maduros circulantes^{1,17,18}.

La inhibición de precursores medulares estaría dada por un mecanismo autoinmune, dado que se observaron depósitos de IgG en mielocitos y promielocitos de pacientes lúpicos con neutropenia^{3,4}. Asimismo, *in vitro*, se detectó que los linfocitos T de pacientes lúpicos inhiben la formación de unidades formadoras de colonias de la médula ósea^{1,4}.

Las trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*, NETs) son estructuras derivadas de la muerte de neutrófilos a través de un proceso singular distinto de la necrosis o la apoptosis. Cuando un estímulo antigénico propio o externo se une a receptores en la membrana de los neutrófilos, se activa una cascada que determina la liberación de radicales que causan oxidación y peroxidación, provocando la fragmentación de la membrana nuclear y la liberación de histonas, gránulos y antígenos proteicos a la matriz extracelular, los cuales son reconocidos y fagocitados por los macrófagos. Luego estos son presentados a los linfocitos B, que sintetizan an-

ticuerpos contra estos autoantígenos perpetuando la inflamación¹⁷. En los pacientes con LES, la NETosis puede desencadenar la actividad de la enfermedad, y la disminución de la depuración de estos NETs puede perpetuarla²⁵⁻²⁸.

En cuanto a la opsonización, existe una relación inversa entre el recuento de neutrófilos y la habilidad del suero del paciente de opsonizar granulocitos para su reconocimiento y destrucción por monocitos. En un estudio se observó una relación directa entre la IgG antimembrana del neutrófilo con la actividad opsonica y un nivel elevado de actividad del complemento⁵. Otro trabajo demostró una relación inversa entre el recuento de neutrófilos con la capacidad de unión de C3. Estos resultados podrían sugerir una posible activación y muerte de neutrófilos mediada por complemento y gatillada por los autoanticuerpos^{6,13,14}.

En un estudio de 72 pacientes con LES, los anticuerpos anti-Ro/SS-A se asociaron a un menor recuento de neutrófilos. El antígeno de membrana de los neutrófilos, al cual se dirige el anti-Ro/SS-A, es una proteína de 64 kD distinta a la proteína de 60 kD contra la cual se dirige el anti-Ro/SS-A habitualmente. La reactividad cruzada se debe a que tienen similitudes en distintas regiones de la cadena peptídica. Esto significa que, por más que el paciente lúpico con neutropenia presente anticuerpos anti-Ro/SS-A, no necesariamente tendrá enfermedad de Sjögren⁷.

En este trabajo no se encontró una mayor positividad de anticuerpos anti-Ro/SS-A en los pacientes neutropénicos incluidos. La neutropenia al diagnóstico de LES no se asoció con síndrome de Sjögren ni con mayor positividad de anticuerpos anti-Ro/SSA ni anti-La/SSB, si bien se ha determinado que el 100% de los pacientes con neutropenia tenía síntomas Sicca.

Otro estudio halló una banda de 64 kDA en pacientes con factor reumatoideo²³, pero la significancia clínica de esto se desconoce.

En 2020 se publicó un estudio retrospectivo de la cohorte franco germana *Lupus BioBank of the Upper Rheim* (LBBR) en el cual, en 998 pacientes con lupus, se reportó una prevalencia de neutropenia del 21%, y su asociación con trombocitopenia (OR 4,11 [2,57-10,3]), linfopenia (OR 4,41 [2,51-11,5]) y C3 disminuido (OR 1,91 [1,03-4,37]). Se trata de la cohorte más grande que describió neutropenia en LES¹¹. En este estudio se mencionó la neutropenia a lo largo de la enfermedad y

no solo al diagnóstico del LES. Es importante destacar que el punto de corte de neutrófilos considerado como neutropenia fue $<1,800/\text{mm}$.

En varios estudios se mencionó que el hallazgo de neutropenia se correlaciona con *flares* más severos del lupus y anticuerpos Anti-DNAc. A diferencia de estos trabajos, en el presente no se encontró que nuestros pacientes neutropénicos hayan presentado un *score* SLEDAI-2k más alto que los demás.

Podría suponerse que la neutropenia traería aparejado un mayor riesgo de infección, pero hasta la fecha los datos son controvertidos^{21,22}. En la cohorte LBBR no pudo relacionarse la neutropenia con un aumento a la susceptibilidad de infecciones¹¹, mientras que un estudio prospectivo de la cohorte Coímbra señaló que los pacientes lúpicos con neutropenia tenían mayor tasa de infecciones del tracto respiratorio superior¹². Un estudio mexicano comparó los desenlaces de pacientes lúpicos con manifestaciones hematológicas contra un grupo control con LES, pero sin dichas manifestaciones, y halló una mortalidad intrahospitalaria mayor (16,5% vs 4,8%; $p < 0,001$)²⁴. Si bien hemos hallado el doble de prevalencia de infección en los pacientes neutropénicos, esta diferencia no demostró mayor mortalidad ni logró significancia estadística.

El tratamiento de la neutropenia asociada a LES se basa en el abordaje de la patología de base, y eventualmente con el uso de estimulantes de colonias de granulocitos. Su uso se ha correlacionado con reactivación hematológica y del sistema nervioso central⁸, por lo que deberían emplearse con cuidado y monitoreo estrecho en pacientes selectos considerando potenciales riesgos y beneficios¹⁹. Generalmente se indican cuando la neutropenia es severa y se sospecha infección concomitante¹⁰. En este trabajo no se encontró asociación entre la presencia de depleción neutrofilica con un mayor número de infecciones al diagnóstico de LES, ni que las mismas fueran más severas que en los pacientes no neutropénicos.

Se ha observado correlación estadística entre neutropenia al diagnóstico de LES y linfopenia, pero no con otros parámetros de actividad del LES, ni con puntaje mayor del SLEDAI-2k, sin poder imputar una implicancia clínica a la primera.

El índice neutrófilo linfocito (INL) es un mar-

cador de laboratorio que puede obtenerse fácilmente del hemograma. Varias son las publicaciones que mencionan que un $\text{INL} \geq 3$ se correlaciona con inflamación, tanto en el lupus²⁹ como en otras enfermedades inflamatorias, infecciones y cáncer. En este trabajo se observó, con significancia estadística, que al diagnóstico de LES el grupo neutropénico tenía un INL menor que su contraparte, que promedió un valor por encima de 3. Esto podría suponer que, en nuestra cohorte, el grupo con recuento normal de neutrófilos presentaría un estado inflamatorio mayor que los neutropénicos. Sin embargo, este grupo no presentó datos de mayor inflamación: SLEDAI-2k más elevado, mayor porcentaje de hipocomplementemia, índice de daño, o mayor porcentaje de compromiso de ciertos órganos o sistemas.

Se describe que el uso de GM-GSF se asoció con *flares* de LES¹⁹, los cuales se usaron de forma prudente. En nuestra cohorte, solamente dos pacientes recibieron GM-GSF, sin presentar eventos adversos.

Dentro de las limitaciones de este trabajo, se menciona el número de pacientes incluidos y que, por tratarse de un estudio transversal, se desconoce su evolución a lo largo del tiempo.

Deberían realizarse estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para evaluar si la neutropenia al diagnóstico de LES tiene alguna significancia clínica en la evolución de estas personas.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró una prevalencia de neutropenia ligeramente inferior a la descrita en la bibliografía. La presencia de neutropenia se ha correlacionado con mayor prevalencia de síntomas Sicca, pero sin mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A ni La/SS-B, ni con el cumplimiento de criterios diagnósticos para enfermedad de Sjögren. Además, la neutropenia se asoció a mayor leucopenia y linfopenia, menor índice de neutrófilos/linfocitos, pero sin detectar peores variables clínicas al diagnóstico de LES (gravedad del LES, riesgo de infección ni muerte).

El grupo de neutropénicos presentó el doble de infecciones con respecto al no neutropénico, sin embargo, esto no tuvo correlación estadísticamente significativa debido, quizás, al bajo número de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velo-García A, Gerreiro-Castro S, Isenberg D. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun* 2016;74:139-160.
2. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005;7:208-214.
3. Harmon DC, Weitzman SA, Stossel TP. The severity of immune neutropenia correlates with the maturational specificity of antineutrophil antibodies. *Br J Haematol* 1984;58:209-215.
4. Yamasaki K, Niho Y, Yanase T. Granulopoiesis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:516-521.
5. Hadley AG, Byron MA, Chapel HM, Bunch C, Holburn AM. Anti-granulocyte opsonic activity in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1987; 65:61-65.
6. Rustagi PK, Currie MS, Logue GL. Complement-activating antineutrophil antibody in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1985;78:971-977.
7. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, Moore KL, Scofield RH. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol* 2000;120:209-217.
8. Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol* 1997;24:2153-2157.
9. Karpouzas GA. Hematological and lymphoid abnormalities in SLE. Chapter 38, in: Wallace DJ, Hahn BH. (Eds.): *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*, 9th Ed., Elsevier, Philadelphia 2019;473-485.
10. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000078.
11. Meyer A, Guffroy A, Blaison G, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropaenia: a hallmark of haematological manifestations. *Lupus Science & Medicine* 2020;7:e000399.
12. Brito-Dias AM, Medeiros do Couto MC, Marques-Duarte CC, et al. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. Contemporary challenges in autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:103-107.
13. Autrel-Moignet A, Lamy T. Autoimmune neutropenia. *Presse Med* 2014;43:e105-e118.
14. Starkebaum G, Price TH, Lee MY, Arend WP. Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21(5):504-512.
15. Arenas M, Abad A, Valverde V, Ferriz P, Pascual R. Concise communication. *Arthritis & Rheumatism* 1992;35(8):979-980.
16. Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP. Autoimmune neutropenia. *N Eng J Med* 1975;293(15):748-753.
17. Böhm I. Apoptosis: the link between autoantibodies and leuko-/lymphocytopenia in patients with lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2004;33:409-416.
18. Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, Irvine AE, Kennedy RJ, Bell AL. Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: elations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia. *Ann Rheum Dis* 1999;58:309-314.
19. Vasiliu IM, Petri MA, Baer AN. Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in systemic lupus erythematosus may be associated with severe flares. *J Rheumatol* 2006;33(9):1878-80.
20. Wikman A, Olsson I, Shanwell A, Lundahl J. Detection by flow cytometry of antibodies against surface and intracellular granulocyte antigens. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61:307-316.
21. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia and neutropenia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical impact. A systematic literature review. *Semin Arthritis and Rheum* 2015;45(2):190-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.009.
22. Castillo-Martínez D, Amezcua-Guerra LM, Bojalil R. Letter to the editor. Neutropenia and the risk of infections in ambulatory patients with systemic lupus erythematosus: a three-year prospective study cohort. *Lupus* 2011;20:998-1000.
23. Chen M, Zhao MH, Zhang Y, Wang H. Antineutrophil autoantibodies and their target antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:584-589.
24. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus* 2017;26(6):640-645.
25. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(12):691-699.
26. Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2016 Jul;12(7):402-413.
27. Salemne R, Peralta LN, Meka SH, Pushpanathan N, Alexander JJ. The role of NETosis in systemic lupus erythematosus. *J Cell Immunol* 2019;1(2):33-42.
28. Yu Y, Su K. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J Clin Cell Immunol* 2013 April; 4:139.
29. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, Hu Z, Liang Y, Yang Z, Zhong R. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern Rheumatology* 2016;26(3):372-376.

Artículo original

Hallazgos histológicos de glándulas salivales mayores y menores en pacientes con enfermedad relacionada a IgG4

Histological findings of major and minor salivary glands in patients with IgG4 related disease

María Eugenia Correa Lemos, Romina Calvo, Alberto Ortiz, Sergio Paira

RESUMEN

Palabras clave: biopsia de glándula salival menor; enfermedad relacionada a IgG4; glándulas salivares.

Introducción: la enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una afección inmunomediada, asociada con lesiones fibroinflamatorias que pueden ocurrir en casi cualquier órgano. Ante su sospecha clínica es fundamental realizar el examen histopatológico para excluir malignidad y otras enfermedades. El objetivo principal de este estudio fue describir los hallazgos histológicos de la biopsia de glándulas salivales labiales (GSL) en pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 y, posteriormente, comparar estos hallazgos con la histología e inmunohistoquímica de la glándula salival mayor (GSM).

Materiales y métodos: estudio retrospectivo, observacional y descriptivo sobre una cohorte de 40 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4. Se incluyeron 26 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 que presentaron biopsias de GSL.

Resultados: el 73% de la muestra tuvo un infiltrado linfoplasmocitario y el 11%, fibrosis con patrón no estoriforme. En ningún caso se halló arteritis obliterativa ni ninguna forma de flebitis. Al realizar la comparación con los hallazgos de las biopsias de GSM, no hubo significancia estadística. El 65% de los pacientes manifestó compromiso extraglandular y fueron los sistemas pancreato hepato biliar y las adenopatías los más afectados.

Conclusiones: la biopsia incisional de glándula submandibular sería más útil y apropiada que la biopsia de GSL para un diagnóstico definitivo de ER-IgG4.

Revista Argentina de Reumatología
2022; Vol. 33 (83-89)

ABSTRACT

Key words: labial salivary gland biopsy; IgG4-related disease; salivary glands.

Introduction: IgG4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated condition associated with fibroinflammatory lesions that can occur in almost any anatomical site. Histopathological examination is essential when suspected to diagnose it to exclude malignancy and other diseases.

The objective of this study was to describe the histological findings of the minor salivary gland biopsy (GSL) in patients diagnosed with IgG4-RD, and subsequently to correlate these findings with the histology and immunohistochemistry of the major salivary gland (GSM).

Materials and methods: retrospective, observational and descriptive study on a cohort of 40 patients diagnosed with RD-IgG4. Twenty-six patients diagnosed with IgG4-RD who presented SLG biopsies were included.

Servicio de Reumatología, Hospital Dr. José M. Cullen, Santa Fe, Argentina

Contacto de la autora: María

Eugenia Correa Lemos

E-mail: eugenia1191@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 28/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 29/05/22

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

Results: the 73% of the samples presented a lymphoplasmacytic infiltrate and 11% of them fibrosis with a non-storiform pattern. In no case was obliterative arteritis or any form of phlebitis found. When comparing the findings of the GSM biopsies, there was no statistical significance. Sixty-five percent of the patients presented extraglandular involvement; the pancreato-hepato-biliary system and the adenopathies were the most affected.

Conclusions: incisional biopsy of the submandibular gland would be more useful and appropriate than LSG for a definitive diagnosis of IgG4-RD.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una afección inmunomediada, asociada con lesiones fibroinflamatorias que pueden ocurrir en casi cualquier sitio anatómico¹⁻², por lo cual resulta fundamental el estudio histopatológico e inmunohistoquímico con, al menos, la presencia de dos hallazgos de su triada clásica (infiltrado linfoplasmocitario denso, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante).

Ante la sospecha de ER-IgG4 es muy importante realizar el examen histopatológico para excluir malignidad y otras enfermedades. En algunos sitios anatómicos, como páncreas, retroperitoneo y periaorta, obtener una biopsia puede ser dificultoso o incluso generar morbilidad.

La biopsia de glándulas salivales labiales (GSL) es un procedimiento mínimamente invasivo que no requiere anestesia general. Fue comunicado primariamente como método diagnóstico del síndrome de Sjögren por Chishlom y Mason en 1968. También es un estudio de utilidad para el diagnóstico de otras enfermedades como amiloidosis, sarcoidosis y linfoma³.

Algunos investigadores encontraron que este procedimiento es útil para el diagnóstico de ER-IgG4. Baer et al. informaron la utilidad de esta biopsia en la enfermedad de Mikulicz y fue el primer caso registrado de diagnóstico de ER-IgG4 por biopsia de GSL en la cual solo se evidenció infiltrado linfoplasmocitario y presencia de folículos linfoides con centros germinales, sin observar fibrosis estoriforme ni flebitis obliterante⁴. Por su parte, Doe et al. realizaron el diagnóstico de ER-IgG4 sobre una biopsia de labio, dado que el paciente se negó a la toma de muestra por métodos más invasivos en otros órganos. La misma también evidenció infiltración de linfocitos y células plasmáticas, sin fibrosis estoriforme ni flebitis obliterativa⁵.

Otro dato a tener en cuenta en las biopsias es la cantidad de células por alto campo que, según el *International Consensus Statement (ICS)*, debería ser mayor o igual a 100, aspecto que quisimos evaluar en nuestra población⁶.

El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos histológicos de la biopsia de GSL en pacientes con diagnóstico de ER-IgG4, y posteriormente comparar estos hallazgos con la histología e inmunohistoquímica (IHQ) de la glándula salival mayor (GSM). Se tuvieron en cuenta, además, otras variables como edad, sexo y valores serológicos. Se describió también el resultado de la IHQ en cuanto a células IgG4+ por campo de alto poder y rango IgG4-IgG en ambos grupos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo sobre una cohorte de 40 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 (según el *Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease 2011 and ICS 2012*) del Servicio de Reumatología del Hospital J.M. Cullen (Santa Fe) desde 2013 a la actualidad.

De estos pacientes se incluyeron a quienes contaban con biopsia de labio y se estudiaron sus características histológicas e IHQ. Se estudió, además, la histología e IHQ del grupo de pacientes que tenía biopsia de GSM (parótida/submaxilar) y se compararon con su respectiva biopsia de GSL. Todas estas biopsias se efectuaron previamente al tratamiento con corticoides.

Se analizaron los siguientes datos de las historias clínicas: edad de inicio de los síntomas, edad al momento de la consulta, sexo, manifestaciones clínicas iniciales y actuales, y las siguientes determinaciones de laboratorio de la primera visita: concentraciones séricas de IgE, IgG y subclase de IgG4 (punto de corte de IgG4 >135 mg/dl, medido

por nefelometría), reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular -VSG-, proteína C reactiva -PCR-), hipergammaglobulinemia y factor reumatoideo. Se utilizó la clasificación de fenotipo según Wallace et al.: grupo 1: pancreato hepato biliar; grupo 2: retroperitoneal aórtico; grupo 3: limitado a la cabeza y el cuello; grupo 4: Mikulicz con afección sistémica⁷.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización de las biopsias.

Los datos se analizaron con el *software* estadístico SPSS versión 19. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables continuas como medias con su desvío estándar (DE) si su distribución era normal, y como mediana y rango intercuartílico, en caso de anormalidad. La comparación de proporciones se realizó por prueba de χ^2 o Fisher. Se asignó un nivel de confianza del 95% y se consideró significancia estadística un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 26 pacientes con diagnóstico de ER-IgG4 que tuvieron biopsias de GSL al momento de la realización del estudio. La mediana de edad de inicio de los síntomas fue de 48 años, con un 65% perteneciente al sexo femenino. Los niveles de IgG total sérica se encontraron elevados en un 39% de los pacientes, y los niveles de IgG4 y de IgE sérica en un 50% (Tabla 1).

El 65% de los pacientes presentó compromiso extraglandular, y fue el sistema pancreato hepato biliar y las adenopatías los más afectados (53% y 47% respectivamente). Con menor frecuencia, el sistema respiratorio y renal (17%), retroperitoneo y aorta (12%), neurológico y genitourinario (6%), y las tiroides fueron los más comprometidos.

En la Tabla 2 se describen las características histológicas de las GSL. Se observó que el 73% de las muestras presentó un infiltrado linfoplasmocitario y el 11% fibrosis con patrón no estoriforme. La detección de centros germinales fue de 7,7%, de folículos linfoides 7,7%, de infiltrado eosinofílico 7,7% y de fibrosis estoriforme 3,8%. En ningún caso se halló arteritis obliterativa ni ninguna forma de flebitis. La IHQ se realizó en cuatro de estas muestras.

Posteriormente se seleccionaron los pacientes con compromiso de GSM, tanto parótidas como submaxilares (n=11; nueve glándulas

submaxilares y dos glándulas parótidas, dos de ellas de tipo escisional), todas efectuadas previamente al tratamiento con corticoides y que simultáneamente contaban con biopsias de GSL para realizar un análisis comparativo de sus características histológicas.

Once pacientes presentaron ambas biopsias. Se detectó que las muestras de GSM tuvieron -en mayor proporción- fibrosis estoriforme, infiltrado linfoplasmocitario, flebitis obliterante e infiltrado eosinofílico. No hubo significancia estadística en ninguna de las variables histológicas analizadas, solo una tendencia en el infiltrado eosinofílico (Tabla 3).

En los casos en que pudo realizarse la IHQ de las GSM (nueve de 11 biopsias), se observó que la presencia de las características histológicas definitivas de la enfermedad se asoció con valores de células de IgG4 ≥ 40 células/CAP, y que solamente dos de las nueve biopsias de glándulas submaxilares tenían ≥ 100 células/CAP plasmáticas IgG4 (Tabla 4). En ninguna biopsia se realizó tinción con elastina y ninguno de los pacientes tuvo complicaciones como parálisis del nervio facial, sialoceles o hiposalivación.

Tabla 1: Características de los 26 pacientes que presentaron biopsia de glándulas salivales menores.

Sexo	Femenino 17 (65,4%) Masculino 9 (34,6%)
Edad media de inicio de los síntomas	48,3 (DS 16,3) años
Dosaje de IgG sérica	Elevada en 9 pacientes (39%) Mediana de 1411,0 mg/dl (R: 838-5431 mg/dl)
Dosaje de IgG4 sérica	Elevada en 13 pacientes (50%) Mediana: 249,4 mg/dl (R: 20-4.300 mg/dl)
Dosaje de IgE sérica	Elevada en 13 (50%) pacientes. Mediana: 395,0 mg/dl (R: 37-2.500 mg/dl)
Pacientes con compromiso en otros órganos	17 pacientes (65,4%)

DS: desvío estándar.

Tabla 2: Características histológicas de los 26 pacientes con biopsia de glándulas salivales menores.

Características histológicas	N/N total (%)
Infiltrado linfoplasmocitario	19/26 (73%)
Fibrosis no estoriforme	3/26 (11,5%)
Fibrosis estoriforme	1/26 (3,8%)
Centros germinales	2/26 (7,7%)
Folículos linfoides	2/26 (7,7%)
Infiltrados eosinófilos	2/26 (7,7%)
Arteritis obliterativa Flebitis no obliterativa Flebitis obliterante	0/26
Inmunohistoquímica	4/26 (15,4%) Paciente 1: 3 células IgG4+/CAP; 30% IgG4/IgG Paciente 2: 90 células IgG4+/CAP; 60% IgG4/IgG Paciente 3: 12 células IgG4+/CAP; 25% IgG4/IgG Paciente 4: 10 células IgG4+/CAP; IgG4/IgG sin datos

Tabla 3: Comparación de hallazgos histológicos en biopsias de glándulas salivales mayores y menores.

Características histológicas	Glándula salival menor N total=11 N/%	Glándula salival mayor N total=11 N/%	p valor
Infiltrado linfoplasmocitario	9 (81,8%)	10 (91%)	0,29
Fibrosis no estoriforme	3 (27%)	3 (27%)	0,68
Fibrosis estoriforme	No	3 (27%)	-
Flebitis obliterante	No	1 (9%)	-
Centro germinales	2 (18%)	4 (36%)	0,32
Infiltrado eosinofílico	1 (9%)	5 (45%)	0,07
Folículos linfoides	1 (9%)	3 (27%)	0,29

Tabla 4: Comparación de hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos biopsias glándulas salivales mayores y glándulas salivales menores (n=11).

1	Glándula salival menor									Glándula salival mayor								
	FE	FNE	Inf LFP	EO	FO	CG	FL	Rango IgG4/IgG	IgG4 cel./hpf	FE	FNE	Inf LFP	EO	FO	CG	FL	Rango IgG4/IgG	IgG4 cel./hpf
2	-	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	30	100
3	-	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí	-	-	-	-	Sí	-	-	-	Sí	≥40	≥40
4	-	-	Sí	-	-	Sí	-	-	-	Sí	-	Sí	Sí	-	Sí	-	30	40
5	-	-	Sí	-	-	-	-	30	2-3	Sí	-	Sí	Sí	-	Sí	-	50	50
6	-	-	Sí	-	-	-	-	25	12	-	-	Sí	-	-	Sí	Sí	50	80
7	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	-	-	-	-	<40	3
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	Sí	-	-	-	<40	12
9	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	<40	30
10	-	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	Sí	-	Sí	Sí	-	-	-	75	≥100
11	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

FE: fibrosis estoriforme; FNE: fibrosis no estoriforme; Inf LFP: infiltrado linfoplasmocitario; EO: eosinófilos; FO: flebitis obliterativa; CG: centros germinales; FL: folículos linfoides.

DISCUSIÓN

Ante la sospecha de ER-IgG4 es muy importante realizar el examen histopatológico para excluir malignidad y otras enfermedades. El diagnóstico de ER-IgG4 no puede hacerse con certeza en ausencia de IHQ para IgG4. Por lo tanto, el diagnóstico requiere de un examen histológico con aumento del número de células plasmáticas IgG4+ (o un rango elevado IgG4/IgG) en los tejidos. Las tres mayores características histológicas asociadas a esta enfermedad son: infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa. Un diagnóstico confiable de esta enfermedad requiere de la presencia de dos de las tres características histológicas principales. Sin embargo, existen excepciones a esta regla en órganos como los ganglios linfáticos, los pulmones, las GSL y las glándulas lagrimales. En estos órganos, la fibrosis estoriforme o la flebitis obliterativa pueden pasar desapercibidas o estar ausentes⁶⁻⁸.

En la IHQ las células plasmáticas IgG4+ muestran valores variables según el órgano comprometido⁹. En la literatura son pocos los estudios que analizaron las características histológicas en las glándulas salivales que podrían ser de utilidad diagnóstica en pacientes con imposibilidad de biopsiar otro órgano. Como se mencionó previamente, tanto Baer et al. como Doe et al. solamente hallaron infiltrado linfoplasmocitario sin fibrosis estoriforme ni flebitis obliterante en la biopsia de GSL, similar a lo encontrado en nuestra serie.

Por otro lado, la sialoadenitis esclerosante crónica ocurre comúnmente en las glándulas submaxilares. La característica morfológica de esta entidad incluye: fibrosis celular interlobular, inflamación periductal, inflamación crónica lobular con numerosas células plasmáticas, flebitis obliterativa y abundante hiperplasia folicular. En la mayoría de los casos, estas células plasmáticas son positivas para IgG4. En la glándula submaxilar se ha encontrado que más del 90% de los casos con sialoadenitis esclerosante crónica se relaciona con ER-IgG4¹⁰⁻¹¹. Las características histológicas claves de la sialoadenitis esclerosante crónica incluyen: un denso infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa. El número de células plasmáticas por alto campo es usualmente más de 50 y un rango IgG4/IgG mayor a 40%⁶.

Moriyama et al. demostraron que una biopsia incisional de la glándula submaxilar es útil y apropiada para el diagnóstico definitivo de sialoadenitis por IgG4 (sensibilidad y especificidad del 100%), mientras que la biopsia de GSL puede ser menos adecuada como procedimiento único por su baja sensibilidad y pobre correlación histológica con la GSM. La sensibilidad, especificidad y precisión de la biopsia de GSL fueron 69,2%, 100% y 71,4% respectivamente¹². Esto indica que la biopsia incisional de la glándula submandibular es útil y apropiada para un diagnóstico definitivo de ER-IgG4 con lesiones de la glándula salival.

Otro trabajo desarrollado por el mismo autor evaluó la utilidad de la biopsia de GSL como un procedimiento alternativo de diagnóstico cuando existe afectación de un órgano de difícil acceso a la biopsia. Se incluyeron 45 pacientes con ER-IgG4 que se dividieron en un grupo con y sin compromiso de glándulas salivales mayores (GSM+) N=25 y (GSM-) N=20. A todos se les realizó biopsia de labio. Se detectó que el número de células IgG4+ y el rango en la IHQ fueron significativamente más altos en el grupo con GSM+, y estas características se encontraron en 17 de los 25 (68%). En cambio, en el grupo de pacientes sin compromiso de glándulas salivales mayores, 12 de 20 casos (60%) no tuvieron criterios IHQ en la biopsia. Otros hallazgos histológicos fueron formación de centros germinales ectópicos (26 casos) y fibrosis estoriforme, pero la flebitis obliterativa no se halló en ningún caso. La sensibilidad, especificidad y precisión (*accuracy*) de la biopsia de labio fue de 55,6%, 100% y 70% respectivamente. Estos resultados confirman una vez más que la biopsia de labio puede ser menos adecuada como único procedimiento por su baja sensibilidad para la ER-IgG4 sin lesiones en GSM. Sin embargo, el 40% de los pacientes (ocho) con ER-IgG4 con solo órganos subyacentes podría ser diagnosticado por biopsia de labio. Cabe aclarar que las concentraciones séricas de IgG4 y el número de órganos afectados se asociaron con la biopsia de labio positivas. En síntesis, la biopsia de labio, junto con los hallazgos clínicos, concentración de IgG4 sérica y número de órganos afectados podrían contribuir a un diagnóstico de ER-IgG4 en pacientes sin lesiones de glándula salival.

Takano et al. también compararon las biop-

sias de GSL y GSM en pacientes con ER-IgG4, y concluyeron que esta última es recomendable para un diagnóstico preciso de la enfermedad y para excluir enfermedades malignas. Todas las muestras de las biopsias de GSM cumplieron los criterios diagnósticos para ER-IgG4, mientras que solo lo hizo el 57,6% de las biopsias de GSL. La evaluación histológica demostró fibrosis en todas las biopsias de glándula submandibular y en ocho de las biopsias de labio (25,2%). La flebitis obliterativa estuvo presente en nueve muestras de GSM (27,3%) y ausente en todas las muestras de la biopsia de labio¹⁴⁻¹⁵.

Similar a lo descrito en la literatura, en nuestros pacientes observamos que las muestras de GSM presentaron, en mayor proporción, fibrosis (sea o no estoriforme), infiltrado linfoplasmocitario, flebitis obliterante e infiltrado eosinofílico, características histológicas que orientan al diagnóstico de ER-IgG4. Mientras que en las GSL solo detectamos infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis de característica no estoriforme e infiltrado eosinofílico.

Otro aspecto a tener en cuenta es que el punto de corte de los plasmocitos IgG4+ apropiado para el diagnóstico puede variar de órgano en órgano por el predominio de fibrosis al momento del diagnóstico. El punto de corte para las glándulas salivales es de 100 células plasmáticas por alto campo⁶. Esto se basa en dos artículos ya mencionados, Kitagawa et al. (2005) y Geyer et al. (2010), con un bajo número de participantes, 12 y 13 respectivamente¹⁰⁻¹¹.

Kitagawa et al. demostraron que el conteo absoluto de IgG4 tuvo un rango de 62,2 a 232,4 células por alto campo con un promedio de 118,2 células por alto campo en 16 lesiones de glándulas submaxilares de 12 pacientes con sialoadenitis esclerosante crónica (tumor de Küttner). Seis de 16 lesiones tuvieron un conteo absoluto de IgG4 por debajo de 100 células por alto campo. También observaron un conteo absoluto por debajo de 10 células por alto campo en las glándulas submandibulares de ocho pacientes con sialoadenitis y GSL de 13 pacientes con síndrome de Sjögren. Estos estudios avalan que el valor de corte adoptado por la *International Consensus Statement (ICS)* para patología de ER-IgG4 es demasiado alto, llevando a una baja sensibilidad en el diagnóstico de sialoadenitis relacionada a IgG4⁶⁻¹¹. El estudio de Geyer et al. comunicó un

alto promedio de células IgG4+: 229 células plasmáticas por alto campo (rango 75-608) en 13 lesiones de glándulas submandibulares de pacientes con sialoadenitis crónica. Además, incluso la disminución del valor de corte tuvo una mínima influencia sobre la especificidad, dado que las enfermedades de control demostraron un pequeño número de infiltrados de células plasmáticas en las glándulas salivales IgG4+.

Mizushima et al. investigaron la sensibilidad diagnóstica de los valores de corte del número de células plasmáticas IgG4+ y rango IgG4/CD138+ propuestos por la ICS de patología para ER-IgG4, y encontraron que en cuanto al número de células plasmáticas IgG4+ por alto campo, la mayoría de las lesiones oftálmicas (91,7%), renales (100%) y pancreáticas (100%) cumplía los valores de corte de la ICS, mientras que muchas de las glándulas submaxilares (50%) y lesiones de piel (0%) no lo hicieron. Esto demuestra que los criterios ICS tienen diferentes sensibilidades entre los distintos órganos afectados para el diagnóstico de ER-IgG4¹⁶.

En nuestro estudio solamente dos de nueve pacientes con compromiso de glándulas submaxilares presentaron más de 100 células plasmáticas IgG4+.

CONCLUSIONES

A pesar de algunas limitaciones de este estudio, como el número pequeño de pacientes, la falta de IHQ en las biopsias de GSL y de tinción con elastina en las muestras, nuestros datos coinciden con los revisados en la literatura. En los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia de GSL se encontró infiltrado linfoplasmocitario en un 81,8% sin fibrosis estoriforme ni flebitis obliterante, al contrario de lo hallado en la GSM. Esto sugiere que la biopsia incisional de glándula submandibular sería un método útil y apropiado para un diagnóstico definitivo de ER-IgG4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366(6):539-551. doi:10.1056/NEJMra1104650.
2. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e680. doi:10.1097/MD.0000000000000680.
3. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21:656-660. doi:10.1136/jcp.21.5.656.

4. Baer AN, Gourin CG, Westra WH, et al. Rare diagnosis of IgG4-related systemic disease by lip biopsy in an international Sjögren syndrome registry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115(3): e34-e39. doi: 10.1016/j.oooo.2012.07.485.
5. Doe K, Nozawa K, Okada T, et al. Usefulness of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of IgG4-related disease: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(5):2673-2677.
6. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9):1181-1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
7. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):406-412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
8. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
9. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localized non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol* 2011;64(3):237-243. doi: 10.1136/jcp.2010.085613.
10. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):783-791. doi: 10.1097/01.pas.0000164031.59940.fc.
11. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol* 2010;34(2):202-210. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c811ad.
12. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, et al. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43(10):1276-1281. doi: 10.1016/j.ijom.2014.06.014.
13. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2016;26(5):725-729. doi: 10.3109/14397595.2016.1148225.
14. Takano K, Keira Y, Seki N, et al. Evaluation of submandibular versus labial salivary gland fibrosis in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2014;24(6):1023-1025. doi: 10.3109/14397595.2013.853336.
15. Takano K, Nomura K, Abe A, et al. Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease. *Acta Otolaryngol* 2016;136(7):717-721. doi: 10.3109/00016489.2016.1154605.
16. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, et al. Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:580814. doi: 10.1155/2012/580814.

Casos clínicos

Presentación inusual de infección por SARS-CoV-2 simulando púrpura de Schönlein Henoch (vasculitis por inmunoglobulina A)

Unusual presentation of SARS-CoV-2 infection simulating Schönlein Henoch purpura (immunoglobulin A vasculitis)

Andrea Sancilio¹, Ana Graziano¹, Pablo García Munitis¹, Paula Bresso², Mariela Bugalter¹, Paula Delgado³

Palabras clave: vasculitis por Ig A; COVID-19; SARS-CoV-2; púrpura de Schönlein Henoch; pediatría.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (90-96)

¹ División Pediatría, Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce-Néstor Kirchner, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² División Nefrología, Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce-Néstor Kirchner, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ División Diagnóstico por imágenes pediátrico, Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce-Néstor Kirchner, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Andrea Sancilio

E-mail: andreasancilio@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 29/12/21

Fecha de trabajo aceptado: 14/03/22

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

Key words: IgA vasculitis; COVID-19; SARS-CoV-2; Henoch Schonlein purpura; pediatrics.

RESUMEN

La vasculitis por inmunoglobulina A, anteriormente llamada púrpura Schönlein Henoch (VIgA/PSH), es la vasculitis sistémica más frecuente en la infancia. El desencadenante más común es una infección previa del tracto respiratorio superior. Se caracteriza por púrpura palpable no trombocitopénica con artralgias y/o artritis, afectación gastrointestinal y compromiso renal.

SARS-CoV-2 es un virus ARN que causa la enfermedad COVID-19. Afecta frecuentemente el sistema respiratorio con presentaciones que varían desde una rinitis hasta condiciones severas como síndrome de distress respiratorio, shock séptico o síndrome de inflamación multisistémica (*multi-system inflammation syndrome*, MIS).

Se describe el caso de un niño de 5 años de edad con clínica de VIgA/PSH como forma inicial de presentación y diagnóstico posterior de infección por SARS-CoV-2, derivado al hospital de mayor complejidad, con encefalopatía hipertensiva que presentó evolución favorable y restitución completa del cuadro clínico.

ABSTRACT

Immunoglobulin A vasculitis, previously called Henoch Schonlein purpura (IgAV/HSP), is the most common systemic vasculitis in childhood. The most common trigger is a previous upper respiratory infection. It is characterized by palpable non-thrombocytopenic purpura with arthralgia and/or arthritis, gastrointestinal and kidney involvement.

SARS-CoV-2 is an RNA virus that causes COVID-19 disease. It frequently affects the respiratory system with presentations ranging from rhinitis to severe conditions such as respiratory distress syndrome, septic shock, or multi-system inflammation syndrome (MIS).

We describe the case of a 5-year-old boy with symptoms of IgAV/HSP as the initial form of presentation and subsequent diagnosis of SARS-CoV-2 infection, being referred to a more complex hospital with hypertensive encephalopathy, presenting a favorable evolution and complete restoration of the clinical picture.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis por inmunoglobulina A (VIgA), anteriormente llamada púrpura de Schonlein Henoch (PSH), es la vasculitis sistémica más frecuente en la infancia, asociada a depósitos de inmunoglobulina A (IgA) en pequeños vasos. Su incidencia anual es variable según las áreas geográficas; oscila entre 3 y 27 casos por cada 100.000 menores de 17 años. Ocurre a cualquier edad, pero su pico es de los 4 a 6 años. No se conoce con exactitud su patogenia; pueden desencadenarla diversos factores medioambientales, infecciones de la vía aérea superior, fármacos, vacunas y neoplasias.

Se caracteriza por púrpura palpable no trombocitopénica en todos los casos, que puede aparecer antes, durante o posteriormente a otros signos y síntomas característicos, como las artralgias y/o artritis, afectación gastrointestinal y compromiso renal, con pronóstico favorable en la mayoría de los casos^{1,2,3,4}.

SARS-CoV-2 es un virus ARN que causa la enfermedad COVID-19. Este virus afecta frecuentemente el sistema respiratorio con presentaciones que varían desde una rinitis hasta condiciones severas y potencialmente fatales como el síndrome de *distress* respiratorio, *shock* séptico o síndrome de inflamación multisistémica (*multi-system inflammation syndrome*, MIS)^{3,4}. Puede tener manifestaciones hematológicas, cardíacas, renales y dermatológicas que se asemejan a otros cuadros como la enfermedad de Kawasaki^{4,5,6}.

El objetivo de este trabajo fue reportar el caso de un niño de 5 años de edad con clínica de VIgA/PSH como forma inicial de presentación, a quien posteriormente se le diagnosticó infección por SARS-CoV-2.

Caso clínico

Al inicio de la pandemia por SARS-CoV2 en Argentina, un niño de 5 años de edad consulta a un hospital general de la provincia de Buenos Aires por dolor abdominal intenso, vómitos, diarrea y petequias en miembros inferiores de 5 días de evolución, con hematuria microscópica y cilindros hemáticos, sin fiebre. Se descarta conducta quirúrgica (ecografía abdominal que informa engrosamiento parietal a nivel de fosa ilíaca derecha) y se sospecha VIgA/PSH, por lo cual recibe dexametasona 0,6 mg/k/día endovenosa con mejoría del cuadro abdominal y re-

solución de la hematuria. A las 48 horas de su internación presenta melena con descenso del hematocrito sin descompensación hemodinámica y convulsión tónica clónica generalizada asociada a registros de hipertensión arterial interpretada como emergencia hipertensiva; se le realiza tomografía computada de cerebro (TC) (Figura 1) con hallazgos presuntivos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), por lo cual se lo deriva al Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce.

Al ingreso en la institución se constata: petequias y púrpura palpable en miembros superiores e inferiores, artralgias en muñecas y tobillos con edema de manos y pies, hipertensión arterial y dolor abdominal (Figura 2).

Los estudios arrojan leucocitosis, anemia, proteína C reactiva (PCR) elevada con función renal y orina normal, y sangre oculta en materia fecal negativa (Tabla 1).

Debido al antecedente de convulsión, se realiza fondo de ojo normal, resonancia magnética nuclear (RNM) de cerebro (Figura 3), donde se observa hiperintensidad de señal en sustancia blanca subcortical parietal bilateral en *flair* y T2, sin realce luego de la administración de gadolinio y sin cambios en coeficiente de difusión aparente (*apparent diffusion coefficient*, ADC), pudiendo corresponder a lesiones secundarias a vasculitis.

El examen fisicoquímico y el estudio virológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) resultan normales, y los cultivos de LCR, sangre y orina, negativos.

Por las características del compromiso cutáneo se considera realizar biopsia de la lesión purpúrica, la cual es desestimada por la mejoría del cuadro dermatológico y abdominal coincidente con el uso de esteroides. En ese momento, teniendo en cuenta la infección emergente de COVID-19, se piden nuevos laboratorios que informan reactantes proinflamatorios elevados (dímero D, IL 6, ferritina), hipoalbuminemia y vitamina D baja. Se solicitan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), factores antinucleares (FAN) y anticuerpos antinucleares (anti-DNA) en búsqueda de otras vasculitis de pequeños vasos, que resultan negativas (Tabla 1). En el ecocardiograma (Figura 4) se observa ecorrefringencia aumentada del tronco de la arteria coronaria izquierda, la bifurcación y la arteria descendente anterior, y se recibe el re-

sultado de PCR SARS-CoV-2 positivo pedida al ingreso a la unidad de internación por protocolo hospitalario, por lo cual el cuadro se reinterpreta como vasculitis sistémica por COVID-19 (SARS-CoV-2).

Interdisciplinariamente se decide el tratamiento con esteroides, aspirina (AAS), y antihi-

pertensivos (furosemida y amlodipina) para el control de la presión arterial, externándose a los 9 días con evolución favorable y seguimiento ambulatorio. La medicación se suspende gradualmente con control ecocardiográfico normal y restitución completa del cuadro clínico al mes del evento.

Figura 1: Tomografía axial de encéfalo. Hipodensidad subcortical parieto-occipital bilateral.

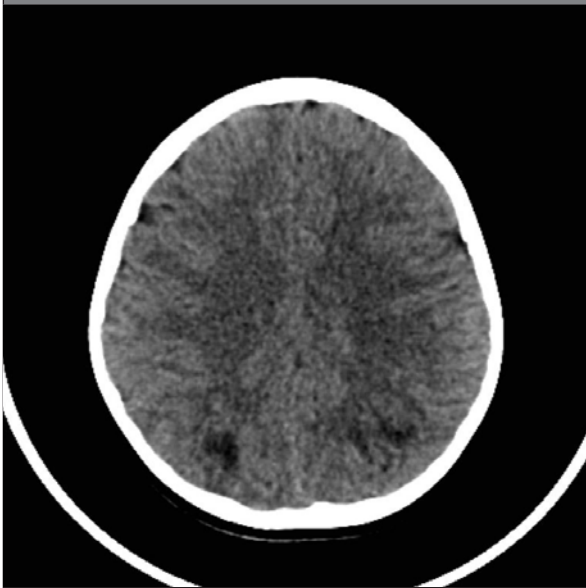
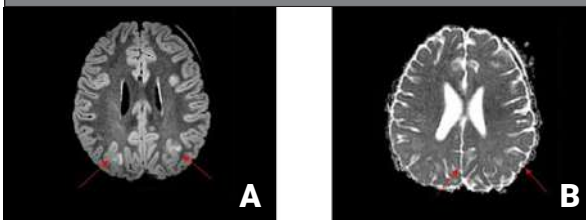


Figura 2: Petequias y púrpura palpable en miembros superiores e inferiores, artralgias en muñecas y tobillos con edema de manos y pies.



Figura 3: Resonancia nuclear magnética. Hiperintensidad de señal en sustancia blanca subcortical parietal bilateral que restringe en difusión y no realza con contraste pudiendo corresponder a vasculitis, PRES o SARS-CoV-2.



A: Flair axial hiperintensidad de señal subcortical parietal bilateral. B: ADC axial, sin restricción.

Figura 4: Ecocardiograma. Leve aumento de la ecorrefringencia del tronco de la coronaria izquierda, la bifurcación y arteria descendente anterior, sin dilatación y calibre homogéneo.



Tabla 1: Resultados de laboratorio clínico.				
Exámenes de laboratorio	Rango de referencia	Laboratorio al ingreso	Laboratorio a las 48 horas	Laboratorio prealta
Hemograma				
- Leucocitos (103/uL)	5,5-15,5	17650		16280
- Granulocitos (%)	40-60	61		42
- Linfocitos (%)	20-40	30		42
- Monocitos (%)	2-8	5		6
- Eosinófilos (%)	1-4	2		2
- Hemoglobina (g/dl)	+12,5	9,9		9,47
- Hematocrito (%)	37	28		28
- Plaquetas (103/uL)	150-350	203		777
Perfil bioquímico				
- Urea (mg/dl)	22-55	23		12
- Creatinina (mg/dl)	0,3-0,7	0,37		0,36
- GOT o ASP (U/L)	15-40	13		17
- GPT o ALT (U/L)	10-35	6		16
- Proteínas (g/dl)	6,4-8	4,6		5,5
- Albumina (g/dl)	3,7-5,5	2,7		3,14
- Proteinuria 24 horas (mg/dl)	30-140	6.8		-
- ESD (mm/hora)	Menor a 10	10		16
- PCR (mg/l)	Menor a 1	21,79		1,3
- Ferritina (ng/ml)	22-275		313	152
- Dímero D (ng/ml)	Menor a 50		48042	2338
- IL6 (pg/ml)	Menor a 7		40	8,6
- Vitamina D ng/ml	Mayor 30		15	26,8
- Complemento C3 mg/dl	80-170	130		153
- Complemento C4 mg/dl	14-44	20		24
Perfil reumatológico				
- ANCA				(-)
- FAN				(-)
- Anti-DNA				(-)
Coagulación				
- TP (seg)	12,1-14,5	12,5		12,9
- kPTT(seg)	33,6-43,8	35		38
Microbiología				
- Hemocultivos				
- Urocultivo		(-)		
- Coprocultivo		(-)		
- Cultivo de LCR		(-)		
- PCR para virus en LCR		(-)		
- PCR SARS-Cov-2		(-)	(+)	

Got: glutámico oxalacético transaminasa; ASP: aspartato aminoaminotransferasa; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; ALT: alanino aminotransferasa; ESD: eritrosedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; IL6: interleuquina; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; FAN: factores antinucleares; anti DNA: anticuerpos antinucleares; TP: tiempo de protrombina; KPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Tabla 2: Criterios clasificatorios EULAR/PRINTO/PRES para VIG/PSH.	
Criterios	Definición
Criterio obligatorio púrpura	Púrpura (frecuentemente palpable) o petequias predominantes en extremidades inferiores, no debida a trombocitopenia. En caso de púrpura con distribución atípica, se requiere la demostración de IgA en una biopsia
Al menos uno de los siguientes criterios	
Dolor abdominal	Dolor abdominal cólico difuso de inicio agudo reportado por anamnesis y exploración física. Puede acompañarse de invaginación o sangrado gastrointestinal
Histopatología	Típicamente vasculitis leucocitoclástica con depósito predominante de IgA o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA

Tabla 2: Criterios clasificatorios EULAR/PRINTO/PRES para VlgA/PSH.

Criterios	Definición
Artritis o artralgas	Artritis de inicio agudo definida como tumefacción articular o dolor articular con limitación de la movilidad, o artralgia de inicio agudo definida como dolor articular sin tumefacción ni limitación de la movilidad
Afectación renal	Proteinuria >0,3 g/24 h o cociente albumina/creatinina en orina >30 mmol/mg en muestra de orina matutina Hematuria o cilindros de hematíes: >5 hematíes/campo de gran aumento o cilindros de glóbulos rojos en el sedimento o >2+ en tira reactiva

EULAR/PRINTO/PRES: *European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology International Trials Organization/ Posterior reversible encephalopathy syndrome.*

Nuestro caso presenta púrpura palpable como criterio obligatorio, y dolor abdominal con sangrado gastrointestinal, artralgas y hematuria. Esta nueva definición proporciona sensibilidad y especificidad para la clasificación de VlgA/PSH del 100% y 87% respectivamente.

DISCUSIÓN

Nuestro paciente cumplió con los criterios de clasificación de la *European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology International Trials Organization/ Posterior reversible encephalopathy syndrome* (EULAR/PRINTO/PRES)¹ para VlgA/PSH (Tabla 2).

Su clínica inicial fue la afectación del tracto digestivo, presente hasta en el 70% de los pacientes con VlgA/PSH, manifestada con dolor abdominal tipo cólico debido a isquemia intestinal y hemorragia digestiva aguda con melena, hematoquecia o hematemesis. A veces puede presentarse solo con dolor abdominal, apareciendo posteriormente las lesiones purpúricas, simulando un abdomen agudo que puede conducir en ocasiones a una intervención quirúrgica⁷. Manifestaciones gastrointestinales similares se describieron en la infección por virus SARS-CoV-2⁸.

También presentó manifestaciones dermatológicas compatibles con VlgA/PSH de distribución difusa. La biopsia cutánea en los pacientes pediátricos con VlgA/PSH está reservada para casos con erupción atípica (lesiones extensas o de distribución difusas). En este caso no se realizó teniendo en cuenta la buena evolución de las lesiones en piel y el resultado de la PCR positiva para SARS-CoV-2. Las manifestaciones cutáneas producidas por este virus muestran una gran diversidad, siendo las lesiones maculopapulares uno de los patrones dermatológicos más frecuentemente encontrados. Las lesiones purpú-

ricas maculares o papulares se observan en las superficies palmares y plantares, parecidas a la vasculitis o eritema multiforme. Las lesiones petequiales aparecen en cualquier momento durante el curso de la enfermedad; se localizan en el tronco, glúteos y extremidades, con tendencia a una distribución flexural o periflexural^{9,10}.

El factor desencadenante más común de la VlgA/PSH es una infección previa del tracto respiratorio superior, pudiendo el SARS-CoV-2 haber inducido este proceso en nuestro paciente. El hallazgo característico es la vasculitis leucocitoclástica acompañada de complejos inmunológicos de IgA dentro de los vasos sanguíneos de los órganos afectados.

El virus SARS-CoV-2 ingresa a la célula humana al unirse a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (*angiotensin-converting enzyme 2, ACE 2*)¹¹. Estos receptores se encuentran en el endotelio vascular, lo cual explicaría la inflamación endotelial generalizada, induciendo posteriormente una respuesta sistémica con producción exagerada y no controlada de citoquinas proinflamatorias, especialmente IL1 e IL6¹². Estas últimas producen fiebre, intervienen en la activación de la cascada de la coagulación, aumentan los reactantes de fase aguda y serían las causantes de la llamada “tormenta de citoquinas”^{4,12}. Esta infección viral emergente también desencadena una respuesta humoral, entre ellas, la mediada por IgA a nivel sistémico siendo el hallazgo característico la vasculitis acompañada de complejos inmunológicos de IgA dentro de los vasos sanguíneos, conduciendo al desarrollo de enfermedad autoinmune^{3,4}.

No existe una prueba diagnóstica que demuestre la asociación entre vasculitis por VlgA/PSH y el virus SARS-CoV-2.

Los pacientes con COVID-19 presentan marcadores inespecíficos de infección e inflamación

(proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina y LDH), especialmente en aquellos sintomáticos. No existen datos suficientes para conocer qué alteraciones analíticas se asocian con mayor gravedad, aunque la elevación de marcadores de inflamación, la linfopenia y el índice neutrófilos/linfocitos parecen asociarse más frecuentemente a los casos graves¹³.

Si bien nuestro paciente presentó marcadores proinflamatorios elevados descriptos en la infección por COVID-19, estos hallazgos de laboratorio no son patognomónicos.

Los estudios por imágenes se emplean para descartar otras patologías y para conocer el alcance de la enfermedad. Frente a la expresión clínica de nuestro paciente, los estudios realizados demostraron compromiso vascular de los órganos afectados. Los patrones de neuroimagen más frecuentemente encontrados en niños con afectación neurológica asociada a infección por SARS-CoV-2 fueron similares a la encefalomiелitis diseminada aguda, como en nuestro caso. Las complicaciones neurovasculares son menos frecuentes que en adultos y la mayoría evoluciona favorablemente¹⁴. Las nuevas técnicas de RM (como inversión-recuperación con atenuación del líquido cefalorraquídeo, difusión, perfusión y angio-RM de alta resolución) aumentan la sensibilidad de la RM en esta patología^{15,16}.

Su fisiopatología no es bien conocida. Se han postulado tres mecanismos principales con probable efecto sinérgico: a) daño neuronal directo del virus; b) efecto desmielinizante de origen autoinmune para o posinfeccioso secundario a la hiperrespuesta inflamatoria; c) lesión del endotelio vascular. En la VIgA/PSH la afectación neurológica puede ser multifactorial: por vasculitis, hipertensión arterial o alteraciones hidroelectrolíticas.

La ecografía abdominal muestra cambios inflamatorios en el íleon terminal, similares en ambas entidades¹⁴. El ecocardiograma de nuestro paciente evidenció inflamación de las arterias coronarias. La afectación cardíaca por el virus SARS-CoV-2, presente en un alto porcentaje de pacientes, incluye la disfunción miocárdica, aneurismas de las arterias coronarias, pericarditis, arritmias, shock refractario y/o elevación de biomarcadores cardíacos, como la troponina I o del péptido natriurético cerebral, aun sin compromiso cardíaco importante¹⁷.

Al momento del diagnóstico se disponía de bajo nivel de evidencia acerca del tratamiento de la vasculitis desencadenada por el SARS-CoV-2. Sin embargo, considerando la similitud con enfermedades bien conocidas en las que se había demostrado la eficacia de ciertos tratamientos, el uso de esteroides, gammaglobulina y agentes biológicos fueron alternativas válidas ante este nuevo desafío para el equipo interdisciplinario¹².

La presentación de nuestro caso tuvo algunas limitaciones: no pudo confirmarse la vasculitis asociada a IgA debido a la falta de confirmación histopatológica, no obstante, la clínica inicial fue altamente sugestiva. Otra limitante fue su presentación al inicio de la pandemia, en la cual la información respecto de las consideraciones diagnósticas y estrategias de tratamiento eran escasas y variadas.

CONCLUSIONES

En un principio no quedaba claro si el virus SARS-CoV-2 fue el causante de la VIgA o si el paciente presentaba ambas entidades de manera simultánea. Si bien reunía criterios clínicos de vasculitis por IgA, la falta de evidencia histológica no permitió confirmarlo. El avance en el conocimiento de la COVID-19 en pediatría nos permitió inferir que esta infección viral emergente desencadenó la vasculitis en nuestro paciente, debiendo tener un alto índice de sospecha para un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oni L, Sampath S. Childhood IgA vasculitis (Henoch Schonlein purpura). *Advances and knowledge gaps. Front Pediatr* 2019 Jun 27; 7:257. doi: 10.3389/fped.2019.00257. PMID: 31316952; PMCID: PMC6610473.
2. Piram M, Maldini C, Biscardi S, De Suremain N, Orzechowski C, Georget E, et al. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology* 2017;56:1358-66. doi: 10.1093/rheumatology/kex158
3. Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, Zhao JC, et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2020 Aug 27;56(2):2001526. doi: 10.1183/13993003.01526-2020. PMID: 32398307; PMCID: PMC7236821.
4. AlGhoozi DA, AlKhayyat HM. A child with Henoch-Schonlein purpura secondary to a COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 2021 Jan 6;14(1): e239910. doi: 10.1136/bcr-2020-239910. PMID: 33408113; PMCID: PMC7789096.

5. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
6. Jacobi M, Lancrei HM, Brosh-Nissimov T, Yesayahu Y. Purpurona: a novel report of COVID-19-related Henoch-Schonlein purpura in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2021 Feb 1;40(2): e93-e94. doi: 10.1097/INF.0000000000003001. PMID: 33201063.
7. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Henoch-Schonlein purpura. *Dig Dis Sci* 2008 Aug;53(8):2011-9. doi: 10.1007/s10620-007-0147-0. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18351468.
8. Rico-Espiñeira C, Souto-Romero H, Espinosa-Góngora R, Espinoza-Vega ML, et al. Acute abdomen in COVID-19 disease: the pediatric surgeon's standpoint. *Cir Pediatr* 2021 Jan 1;34(1):3-8. English, Spanish. PMID: 33507637.
9. Gómez-Romero KY, Guerra-Figueroa SE. Manifestaciones cutáneas por COVID-19. *Alerta* 2021;4(2):38-45.
10. Román J, Baselga E, Mitjà O, et al. Lesiones pernióticas y acrales en España durante el confinamiento por COVID-19: análisis retrospectivo de 12 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2020 Jun; 111(5): 426-429.
11. Pastrian SG. Presence and expression of ACE2 receptor (Target of SARS-CoV-2) in human tissues and oral cavity. Possible routes infection in oral organs. *Int J Odontostomat* 2020;14(4):501-507.
12. Katsicas MM. Tormenta de citoquinas y tormenta de información asociadas a COVID-19: consideraciones sobre el síndrome inflamatorio multisistémico en niños. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1): 4-5.
13. González-Rodríguez P, Pérez-Moneo Agapito B, Albi-Rodríguez MS, Aizpurua-Galdeano P, et al. COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia. *Anales de Pediatría* 2021;95(3): 207.e1-207.e13.
14. Plasencia-Martínez JM, Rovira A, Caro-Domínguez P, Barber I, et al. Manifestaciones extratorácicas de la COVID-19 en adultos y presentación de la enfermedad en niños. *Radiología* 2021;63(4):370-383.
15. Zuber M, Blustajn J, Arquizan C, Trystram D, Mas JL, Meder JF. Angiitis of the central nervous system. *J Neuro-radiol* 1999 Jun;26(2):101-17. PMID: 10444934.
16. Küker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007 Jun;49(6):471-9.
17. Kohn-Loncarica G, Fustiñana A, Díaz-Rubio F, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6): e514-e52.

Casos clínicos

Vasculitis reumatoidea como manifestación extraarticular en dos casos

Rheumatoid vasculitis as an extra articular manifestation in two cases

María Milena Pertuz Rebolledo, León Silvery, Cecilia Battaglia, Gustavo Medina, María José López Meiller

Palabras clave: artritis reumatoidea; vasculitis necrotizante; mononeuropatía, inmunosupresión.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (97-100)

División Reumatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Milena Pertuz Rebolledo
E-mail: mariapertuzrebolledo@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 04/04/22
Fecha de trabajo aceptado: 09/05/22

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

Key words: rheumatoid arthritis; necrotizing vasculitis; mononeuropathy; immunosuppression.

RESUMEN

La vasculitis reumatoidea es un proceso inflamatorio poco frecuente que confiere una morbilidad y mortalidad significativa en pacientes con artritis reumatoidea (AR). Presenta una incidencia de 0,7 a 5,4% de los casos de AR y hasta un 40% de mortalidad a 5 años, siendo la manifestación extraarticular de mayor gravedad^{1,2}.

Se caracteriza por el desarrollo de vasculitis necrotizante; ocurre típicamente en pacientes masculinos con AR seropositiva de larga data, nodular y erosiva, tabaquistas y, en general, tiene mal pronóstico.

Se presenta una serie de casos, paciente masculino y femenino con AR y manifestaciones extraarticulares, necrosis digital y compromiso multiorgánico, interpretados como cuadros de vasculitis reumatoidea, realizando tratamiento de referencia con inmunosupresores.

ABSTRACT

Rheumatoid vasculitis is a rare inflammatory process that confers significant morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA); it has an incidence of 0.7 to 5.4% of RA cases and up to 40% mortality at five years, making it the most serious of all the extra-articular manifestations of RA^{1,2}.

It is characterized by the development of necrotizing vasculitis, it typically occurs in male patients with long-standing seropositive RA, erosive nodular, smokers and generally has a poor prognosis.

A series of cases is presented, male and female with RA and extra-articular manifestations, digital necrosis and multiorgan system involvement, interpreted as rheumatoid vasculitis, undergoing treatment with immunosuppressants.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis reumatoidea (VR) es una de las manifestaciones extraarticulares más graves de la artritis reumatoidea (AR), con importante morbimortalidad, que requiere un tratamiento agresivo¹. Es una manifestación infrecuente, que afecta aproximadamente al 5% de los pacientes con AR de larga data, aunque también puede aparecer como manifestación temprana. Se presenta como una vasculitis de pequeños y medianos vasos que puede comprometer cualquier órgano; en el 90% de los casos, el más involucrado es la piel².

Si bien con las nuevas terapias inmunosupresoras su prevalencia se ha reducido, aún puede presentarse, por lo cual el diagnóstico temprano y oportuno es de vital importancia.

Caso clínico 1

Varón de 42 años, con antecedente de AR doblemente seropositiva, en tratamiento irregular con metotrexato 15 mg/semana y leflunomida 20 mg/día desde 2011.

Dos meses previos a la consulta inicia con poliartralgias a predominio de rodilla izquierda, y lesiones cutáneas pruriginosas en dedos de la mano. Había cursado internación en otra institución donde recibió tratamiento antibiótico con amoxicilina clavulánico, interpretándose infección de piel y partes blandas.

Evoluciona con cambios de coloración en pulpejos de los dedos de la mano izquierda e incapacidad para realizar dorsiflexión del pie izquierdo, por lo cual consulta nuevamente.

Ingresa a nuestra institución con lesiones compatibles con necrosis de primer y cuarto dedo de mano izquierda, y segundo dedo de mano derecha, caída de pie izquierdo con hipoestesia e hiporreflexia, posible neuropatía severa y escleromalacia bilateral (Figuras 1 y 2).

En la radiografía de manos se evidencian erosiones en cuarta metacarpofalángica izquierda, subluxación de quinto dedo de mano izquierda y pinzamiento de interfalángicas proximales en mano derecha. Doppler arterial de miembro superior izquierdo con abundantes placas fibrocálcicas en arteria cubital izquierda, arteria radial y digital del pulgar, y ausencia de flujo Doppler en arteria cubital en tercio distal con dilatación y material ecogénico en su interior con relación a trombosis.

Resultados de laboratorios: factor reumatoide 380 UI/ml (positivo), anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP) 159 U (positivo).

Anticuerpos antinucleares (FAN), antimieloperoxidasa (MPO), proteinasa 3 (PR3), anticuerpos nucleares extraíbles (anti-Ro, anti-La) y crioglobulinas negativas, C3 y C4 normales. Inhibidor lúpico negativo. Serologías virales (virus de inmunodeficiencia humana -VIH-, hepatitis B y C) negativas. Eritrosedimentación 24 mm/h y proteína C reactiva (PCR) positiva.

Evoluciona durante la internación y se agrega compromiso del pie derecho con hipoestesia en el dorso y disminución de la fuerza, presentando en ese momento neuropatía severa de ambos pies.

El electromiograma del miembro superior derecho y de ambos miembros inferiores evidencia inexcitabilidad sensitiva de ambos nervios surales, cubitales y nervio radial derecho, y reducción de amplitud motora de ambos nervios cubitales. Resultado: mononeuropatía múltiple axonal sensitivo motora aguda/subaguda.

Se interpreta el caso como VR con mononeuropatía periférica e isquemia digital; se inicia tratamiento con pulsos de metilprednisolona (500 mg/día por 3 días), y se continúa con metprednisona 40 mg/día vía oral y un pulso de ciclofosfamida de 1 g.

Luego del pulso de ciclofosfamida, se objetiva recuperación de la fuerza y sensibilidad en el pie derecho, sin progresión de las lesiones necróticas. Se otorga alta hospitalaria con buena evolución, en plan de descenso de corticoides y pulsos mensuales de ciclofosfamida hasta completar 6 g totales.

Figura 1: Escleromalacia.



Figura 2: Costras necróticas.



Caso clínico 2

Mujer de 66 años, con antecedente de AR desde el año 2000, doble seropositiva, en tratamiento con leflunomida 20 mg/día y meprednisona 4 mg/día, con mala adherencia al tratamiento. Con antecedente hace 1 año de necrosis digital en pie izquierdo asociado a flictenas hemorrágicas, realizando tratamiento con antibióticos y curaciones, evolucionando con amputación del primero al cuarto dedo.

Consulta por cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por necrosis en primer, segundo, cuarto y quinto dedo del pie derecho (Figura 3).

Como hallazgos relevantes, al examen físico presenta escleromalacia, dedos de ambas manos con desviación en ráfaga cubital; articulaciones no dolorosas ni inflamadas.

En el laboratorio: factor reumatoideo (FR) 180 UI/mL, anti-CCP mayor a 500 UI, C3 (91) y C4 (22) normales, anticuerpos antifosfolipídicos negativos. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAp) 1/160. Crioglobulinas positivas al séptimo día, FAN, anticuerpos anti-DNA, anticuerpos nucleares extraíbles (anti-Ro, anti-La, anti-Sm) negativos. Hematocrito 36% Hb 11,8 g/dL, glóbulos blancos $21,1 \times 10^9/L$, neutrófilos 71%, linfocitos 14,7%, eosinófilos 0,4%, plaquetas $430 \times 10^9/L$, creatinina 0,4 mg/dl, urea 19 mg/dL, glutamato oxalacetato (GOT) 14 U/L, glutamato piruvato (GPT) 8 U/L, fosfatasa alcalina (FAL) 97 U/L, eritrosedimentación de 45 mm/h, PCR 0,40 mg/dL. Serologías virales (hepatitis B, hepatitis C, VIH) y prueba serológica para sífilis (VDRL) negativas.

Ante la sospecha de VR se inicia tratamiento con pulsos de 500 mg de metilprednisolona durante 3 días asociado a tratamiento antibiótico endovenoso empírico por posible infección de piel y partes blandas. Evoluciona con deterioro del sensorio, dolor abdominal, diarrea y empeoramiento del estado general, por lo cual requiere monitoreo en unidad de terapia intensiva donde recibe tratamiento con drogas vasoactivas y asistencia respiratoria mecánica.

Se realiza laparotomía exploradora con evidencia de múltiples adherencias enteroparietales, peritonitis en cuatro cuadrantes, marco colónico con signos de edema e inflamación, sin perforación. No se toman biopsias.

La biopsia de piel en la planta del pie derecho informa epidermis desprendida, con capa córnea hiperortoqueratósica; en la dermis reti-

cular, vasos con infiltrado inflamatorio polimorfonuclear, neutrófilos en el espesor de la pared y congestión en su luz. Inmunofluorescencia directa (IFD) para IgG, IgA, IgM y C3 negativas, lo que arroja el diagnóstico de vasculitis.

Evoluciona con progresión de necrosis en miembros superiores y se decide iniciar 1 g de ciclofosfamida endovenosa. A pesar del tratamiento instaurado, la paciente fallece a causa del compromiso multiorgánico.

Figura 3: Necrosis digital.



DISCUSIÓN

La VR se presenta en pacientes con AR de larga evolución (10 a 14 años), aunque puede observarse en los primeros 5 años del diagnóstico. Es más frecuente en el sexo masculino, en tabaquistas, y en enfermedad erosiva con presencia de anticuerpos a altos títulos y nódulos subcutáneos^{1,3}.

La presentación clínica es heterogénea. Involucra vasos sanguíneos de cualquier tamaño, con afección de múltiples órganos; la piel y el sistema nervioso periférico (nódulos reumatoideos, úlceras, petequias, livedo reticularis, necrosis digital gangrena periférica y mononeuritis múltiple) son las más comunes, así como el compromiso ocular y pericárdico. El compromiso intestinal, pulmonar, renal y del sistema nervioso central es menos frecuente y de peor pronóstico. La vasculitis órgano específica puede conducir al infarto de dicho órgano, y el pronóstico depende del tamaño de vaso afectado, del sitio y del número de vasos comprometidos².

Aunque no existen criterios diagnósticos validados para VR, Scott y Bacon la definieron como la presencia de uno o más de las siguientes manifestaciones: 1) mononeuritis múltiple o neuropatía periférica; 2) gangrena periférica; 3) biopsia compatible con arteritis necrotizante del órgano afectado, excluyendo otras causas⁴.

El abordaje diagnóstico conlleva la combinación de antecedentes médicos y síntomas del paciente,

examen físico, exámenes de laboratorios y biopsia del tejido afectado (piel, músculo, nervio, órgano), siendo esta última la prueba confirmatoria⁵.

Como hallazgos del laboratorio pueden mencionarse: anemia de trastornos crónicos, elevación de reactantes de fase aguda, hipergammaglobulinemia policlonal, anticuerpos positivos de AR, hipocomplementemia, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) o anti MPO².

En ausencia de pautas de tratamiento, el abordaje empírico consiste en glucocorticoides orales (0,5 mg/ 1 mg/kg) asociados a drogas modificadoras de la enfermedad convencionales (DMARc) en casos leves a moderados, y pulsos de glucocorticoides endovenosos (EV) durante 3 días asociados a ciclofosfamida, rituximab o un agente anti-TNF, en casos de VR severa que incluya el daño de múltiples órganos y/o sistemas⁶⁻⁸.

Con el advenimiento de nuevos tratamientos, terapias biológicas, cambios en la prescripción de fármacos modificadores de la enfermedad y la disminución de factores de riesgo (tabaquismo activo), es cada vez más tardía la presentación de manifestaciones extraarticulares y menor la incidencia de VR⁶.

Se describieron dos casos clínicos de pacientes con compromiso extraarticular, principalmente cutáneo, con diagnóstico de AR de larga data y anticuerpos positivos. Se destaca que, a pesar de la baja incidencia de compromiso intestinal en la VR, la paciente del caso 2 presentó afectación de este órgano lo que provocó la descompensación hemodinámica y su posterior fallecimiento.

CONCLUSIONES

La VR tiene una forma de presentación clínica heterogénea. La afección de múltiples órganos la convierte en un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico. Por la elevada morbimortalidad que representa, la identificación de signos y síntomas en forma temprana y la instauración de un tratamiento precoz son de vital importancia para mejorar la evolución clínica de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015 Jan;27(1): 63-70.
2. Cojocaru M, Cojocaru IM, Chicos B. New insight into the rheumatoid vasculitis. *Romanian Journal of Internal Medicine* 2015;53(2):128-132.
3. Ikeda T, Mikita N, Furukawa F, Iwahashi Y. A case of rheumatoid vasculitis with acquired reactive perforating collagenosis. *Mod Rheumatol* 2019 May;29(3):547-550.
4. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984;76:377-384.
5. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, Sokumbi O, Matteson EL, Warrington KJ. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case control study. *Rheumatology* 2014;53:890-899.
6. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DG, Watts RA. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Jan;53(1):145-52.
7. Coffey CM, Richter MD, Crowson CS, et al. Rituximab therapy for systemic rheumatoid vasculitis: indications, outcomes, and adverse events. *J Rheumatol* 2020 Apr;47(4): 518-523.
8. De Cerqueira DPA, Pedreira ALS, de Cerqueira MG, Santiago MB. Biological therapy in rheumatoid vasculitis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2021 May;40(5):1717-1724.

Casos clínicos

Sialoadenitis esclerosante asociada a enfermedad por IgG4: reporte de un caso

Sclerosing sialadenitis associated with IgG4 disease: case report

Rossio Gardenia Ortuño Lobo¹, Leandro Lauman Ragosa², María Fernanda Sola¹, Constanza Giardullo¹, Agustina Busso¹, Marina Martínez¹, Marcelo Caldas¹, Rodrigo García¹, Facundo Nahuel Figueroa³, Pablo Díaz Aguiar¹

Palabras clave: enfermedades relacionadas con IgG4; sialoadenitis esclerosante; tumor de Küttner.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (101-105)

¹ División Clínica Médica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Medicina general, PRIM, Moreno, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ División Anatomía Patológica, 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: 08/03/22
Fecha de trabajo aceptado: 11/03/22

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

Key words: IgG4-related disease; sclerosing sialadenitis; Küttner's tumor

RESUMEN

Las enfermedades relacionadas con IgG4 (ER-IgG4) son entidades fibroinflamatorias e inmunomediadas, caracterizadas por la afección multiorgánica, con la formación de pseudotumores que provocan lesión tisular y daño orgánico subsecuente. Se describe el caso de un paciente de 43 años que presentó sialoadenitis esclerosante y cumplió todos los criterios diagnósticos de enfermedad relacionada con IgG4.

ABSTRACT

IgG4-related diseases (IgG4-RD) are fibroinflammatory immune-mediated entities characterized by multiorgan involvement with the development of pseudotumors that cause tissue injury and subsequent organ damage. We describe the case of a 43-year-old man who presented sclerosing sialadenitis and fulfilled the diagnostic criteria for IgG4-related disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una nueva entidad clínica con afectación sistémica fibroinflamatoria inmunomediada recientemente reconocida. Se caracteriza por la formación de infiltrados compuestos, principalmente por células plasmáticas IgG4+, células T CD4+ y CD8+, y por fibrosis en los órganos afectados^{1,2,3}. La sialoadenitis esclerosante crónica es parte del espectro de ER-IgG4. Se presenta como una masa indolora en cualquiera de las glándulas salivales mayores o menores, y a menudo simula malignidad.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico y la revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente masculino de 43 años, con antecedentes de exenolista, extabaquista y exconsumidor de sustancias ilícitas (cocaína, marihuana); parotiditis a los 13 años y COVID-19 leve en

2020. Consulta por cuadro clínico de 3 años de evolución caracterizado por tumoración a nivel de glándulas salivales submaxilares bilaterales, inicialmente dolorosas, que aumentaron de tamaño progresivamente, asociadas a sudoración nocturna, astenia, adinamia y episodios intermitentes de tos seca y broncoespasmo.

Como hallazgos positivos, al examen físico se objetiva agrandamiento bilateral de glándulas submaxilares de consistencia dura pétreas, de aproximadamente 3 cm de diámetro: la del lado izquierdo adherida a planos profundos, la del lado derecho móvil, ambas no dolorosas a la palpación (Figura 1).

En un primer laboratorio presenta: hemograma, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) dentro de parámetros normales. Serologías para sífilis, hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativas, proteinograma electroforético con fracción beta 2: 0,85 g% sobreestimada por fondo de inmunoglobulinas policlonales.

Se realiza ecografía de región cervical que informa conglomerado ganglionar de 40x28 mm en el lado derecho y 38x22 mm en el lado izquierdo.

Se efectúa punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de ganglio cervical derecho con presencia de adenitis reactiva inespecífica, por lo cual se solicita biopsia glandular compatible con sialoadenitis crónica (en el material evaluado sin parénquima ganglionar). La tinción de Ziehl Neelsen y el cultivo Koch arrojan resultados negativos.

Frente a estos hallazgos, en primera instancia, se descarta patología infecciosa. Ante la sospecha de probable enfermedad autoinmune, se evalúan otros signos y síntomas que el paciente en su momento negó: fiebre, artritis, alopecia, lesiones cutáneas, fenómeno de Raynaud, úlceras orales o genitales, xeroftalmia y xerostomía.

En un nuevo laboratorio presenta anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo negativos; los niveles de complemento resultan normales, dosaje de IgG4 sérica mayor a 3,44 g/L (valor de corte 0,864). Se realiza revisión de biopsia la cual exhibe glándula salival con marcada pérdida de acinos, ductos atróficos remanentes en un estroma con fibrosis colágena densa, e intenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario difuso y conformando folículos linfoides aislados. No se observan signos de flebitis obliterante ni fibrosis escleriforme. Se efectúan técnicas

de inmunomarcación automatizada con aparato Ventana-Benchmark ULTRA para CD138, IgG e IgG4, que evidencian positividad en plasmocitos maduros sin atipia, contabilizándose >10 plasmocitos IgG4 positivos por campo de gran aumento (CGA) (magnificación x400 por CGA), y una relación IgG4-IgG >40%. Los hallazgos histomorfológicos y de inmunohistoquímica se concluyen compatibles con sialoadenitis crónica esclerosante (Figuras 2 y 3).

Se interpreta cuadro como sialoadenitis crónica esclerosante asociada a enfermedad por IgG4.

Se realiza tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis que evidencia, a nivel de parénquima pulmonar, aisladas imágenes compatibles con intersticiopatía no específica. Ecocardiograma transtorácico y espirometría, sin hallazgos de relevancia (Figura 4).

Se inicia tratamiento con glucocorticoides 80 mg/día ajustado al peso del paciente con respuesta favorable. Actualmente, continúa seguimiento por el Servicio de Inmunología.

Figura 1: Se observa tumoración bilateral a nivel de glándulas submaxilares.



Figura 2: A) (HyE, 100X) Se evidencia infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario difuso y en un folículo linfóide secundario (*), constituido por linfocitos y plasmocitos maduros; densa fibrosis coexistente (***) con pérdida sustancial de estructuras acinares y ductos atróficos. B) (HyE, 400X) Plasmocitos maduros. C) (Inmunotinción AE1/AE3, 100X) Ductos atróficos remanentes, inmunoreactivos para queratinas.

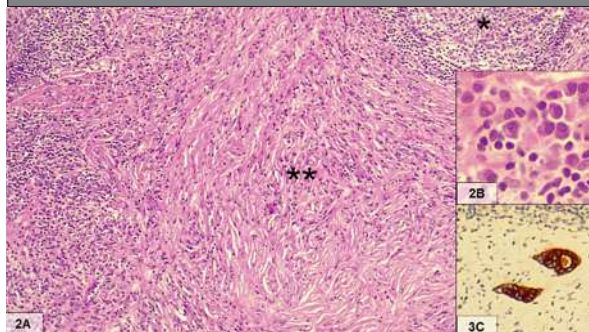


Figura 3: (Inmunotinción IgG4) A) (HyE, 100X). B) (HyE, 400X): Plasmocitos maduros inmunoreactivos para IgG4.

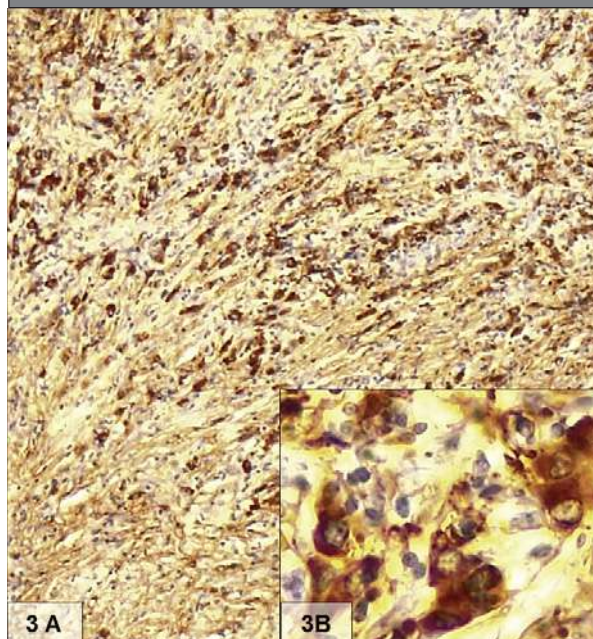


Figura 4: Se observan aisladas imágenes compatibles intersticiopatía no específica.



DISCUSIÓN

La ER-IgG4 es una rara afección fibroinflamatoria multiorgánica de etiología desconocida⁵.

Por lo general, se presenta con agrandamiento de órganos que imita un tumor, que puede afectar a cualquiera, incluyendo glándulas lagrimales, órbitas, glándulas salivales mayores, páncreas, conductos biliares, retroperitoneo, pulmones, riñones, aorta, fibrosis retroperitoneal anterolateral, paquimeninges y glándula tiroides^{1,5,7}.

La evolución lenta y la respuesta rápida al tratamiento con corticoides son algunos de sus rasgos característicos^{6,7}.

Sarles et al. la describieron por primera vez en 1961 en pacientes que padecían pancreatitis e hipergammaglobulinemia. Hammano (2001) y Kamisawa (2003) enfatizaron y sellaron la naturaleza sistémica del proceso y su relación con la IgG4⁴.

En cuanto a su epidemiología, no existe hasta el momento información suficiente. Según datos provenientes de Japón, la prevalencia estimada es de 2,63-10,2 casos por millón de habitantes, con una incidencia de 336-1.300 casos nuevos por año; afecta con mayor frecuencia a hombres con una relación de hombre-mujer de 3:1, y el rango de edad promedio es de aproximadamente 60 años^{1,6,8}.

Las características clínicas son: evolución insidiosa, ausencia de fiebre y rara insuficiencia rápida y aguda de cualquier órgano.

El órgano más afectado es el páncreas y fue el primer órgano en reconocerse como parte de la ER-IgG4.

Las glándulas salivales son el segundo sitio más común de presentación de la ER-IgG4. La aparición en el área de la cabeza y el cuello se estima en un 20%².

La afectación de las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales se manifiesta como masas firmes, indoloras, generalmente bilateral en el cuello, que imita procesos neoplásicos, infecciosos e inflamatorios. Algunos pacientes pueden experimentar dolor, secreción e hinchazón. La naturaleza indolente y de evolución lenta es lo que conlleva una duración de síntomas reportada de hace muchos años, similar a lo sucedido con nuestro paciente^{2,3,5}.

Se conoce como tumor de Küttner a la sialoadenitis esclerosante relacionada con IgG4 de las glándulas submaxilares, y como enfermedad de Mikulicz al compromiso indoloro, bilateral y asimétrico de las glándulas parótidas, submaxilares y lagrimales⁵.

La histopatología es fundamental para el diagnóstico de ER-IgG4. Las principales características patológicas centrales incluyen: infiltración linfocítica, flebitis obliterada y fibrosis estoriforme en las lesiones afectadas. Los linfocitos B IgG4+ y los linfocitos T CD4+ y CD8+ suelen estar presentes, y la mayoría de IgG en los órganos afectados es IgG4. El hallazgo de abundantes células plasmáticas IgG4+ es útil para diferenciar la ER-IgG4 de otros trastornos con una presentación similar⁹.

El diagnóstico de la ER-IgG4 es un desafío y se requiere un alto índice de sospecha después de descartar procesos infecciosos y neoplásicos.

En octubre de 2019 la *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European League Against*

Rheumatism (EULAR) aprobaron criterios diagnósticos para el reconocimiento de esta nueva entidad basados en: 1) agrandamiento de órganos, masas, lesiones nodulares o disfunción de órganos; 2) aumento de la concentración de IgG4 en suero >135 mg/dL; 3) infiltración de células IgG4+ (>10 células/campo de alta potencia y proporción de células IgG4+ / IgG+ >40%). Los pacientes que cumplen los criterios de órganos específicos (1, 2, 3) tienen un diagnóstico definitivo. Un diagnóstico de ER-IgG4 es posible en pacientes que cumplen los criterios 1 y 2, pero con resultados negativos en histopatología o sin examen histopatológico, mientras que el diagnóstico de IgG4-RD es probable en pacientes con afectación de órganos (1), pero sin aumento de la concentración de IgG4^{4,5}. Nuestro paciente cumplió con todos los criterios diagnósticos.

Los estudios imagenológicos -como la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la ultrasonografía- son herramientas útiles para evaluar el compromiso de órganos, monitorear las respuestas terapéuticas y guiar los tratamientos intervencionistas para ER-IgG4^{2,9}.

Las pruebas de laboratorio son de ayuda adicional para el diagnóstico de ER-IgG4. El nivel sérico de IgG4 puede estar elevado con una sensibilidad del 87,2% y una especificidad del 82,6 %¹. Una concentración sérica de IgG4 >135 mg/dL se definió como un valor umbral para el diagnóstico, ya que tiende a aumentar con el número de órganos afectados y suele disminuir después del tratamiento con glucocorticoides^{9,10}. Sin embargo cabe mencionar que el efecto prozona puede conducir a una subestimación de los niveles séricos de IgG4 y podría explicar algunos resultados falsos negativos en pacientes con diagnóstico definitivo de ER-IgG4^{11,12}. Con el efecto prozona, se informa una concentración sérica de IgG4 completamente normal a pesar de que el paciente parece tener características clínicas compatibles con ER-IgG4 activo en múltiples órganos^{13,14}. En un estudio, 10 de 38 pacientes tenían niveles séricos de IgG4 falsamente bajos debido al efecto prozona¹².

En cuanto al tratamiento, no existen estudios randomizados, y la mayor parte de las recomendaciones se basan en estudios observacionales en los que se incluyen reportes y series de caso. El tratamiento con glucocorticoides representa la primera línea para inducir la re-

misión en todos los pacientes con ER-IgG4 activa. La dosis de corticoides consiste típicamente en 0,6-1 mg/kg de prednisona. Aunque no existe un consenso universal sobre la duración del tratamiento y los regímenes de reducción gradual, los expertos sugieren que se mantenga la dosis inicial de esteroides durante al menos 2 a 4 semanas y luego gradualmente reducir cada 2 semanas durante un período de 3 a 6 meses^{7,8,10}.

Al menos un tercio de los pacientes experimenta una recaída después de la interrupción de los glucocorticoides y, en este caso, se indica un nuevo tratamiento. Después de una recaída, se debe considerar la introducción de un agente ahorrador de esteroides⁶.

Las terapias contra las células B (CD(+)) como rituximab no solo producen una reducción en el tamaño, sino una resolución completa de las masas tumorales características de ER-IgG4.

CONCLUSIONES

Este caso muestra la importancia de reconocer una entidad clínica poco frecuente y solapada, dado que el subdiagnóstico repercute en el manejo adecuado del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aboulenain S, Miquel TP, Maya JJ. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related sialadenitis and dacryoadenitis with chronic rhinosinusitis. *Cureus* 2020 Aug 15;12(8):e9756.
2. Kaminski B, Błochowiak K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases: a review of the literature. *Reumatología* 2020;58(4):243-250.
3. Gurwale SG, Gore CR, Gulati I, Dey I. Immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis: an emerging entity. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020;24:S135-8.
4. García-Carrasco M, Gómez R, Pérez N, et al. Enfermedad por IgG4: evaluación de cuatro casos clínicos y revisión de los tratamientos disponibles. *Autoinmunidad* 2017; 21(2):20-27.
5. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, et al; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism. IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2020 Jan;72(1):7-19.
6. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin ME. Enfermedad relacionada con IgG4: epidemiología cambiante y nuevos pensamientos sobre una enfermedad multisistémica. *J Transl Autoimmun* 2020;4:100074.
7. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:702-714.
8. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020 Jun 16;369:m1067.

9. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2020 Feb;46(1):3-11.
10. Zhang Wen, Stone John H. Management of IgG4-related disease. *The Lancet Rheumatology* 2019;1(1):e55-e65.
11. Egner W, Swallow K, Lock RJ, Patel D. Falsely low immunoglobulin (Ig)G4 in routine analysis: how not to miss IgG4 disease. *Clin Exp Immunol* 2016 Oct;186(1):57-63.
12. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, Edwards JA, Bloch DB, Stone JH. Brief report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2014 Jan;66(1):213-7.
13. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015 Jan;74(1):14-8.
14. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, Reis P, Oppl B, Zwerina J. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet J Rare Dis* 2014 Jul 16;9:110.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Revisión

Tenosinovitis en artritis reumatoidea, evaluación por ultrasonido y resonancia magnética

Tenosynovitis in rheumatoid arthritis, ultrasound and magnetic resonance evaluation

Eliana Rebeca Serrano¹, Silvia Beatriz Papisidero¹, Cristina Hernández-Díaz², Lucio Ventura-Ríos²

Palabras clave: tenosinovitis; artritis reumatoide; ecografía; resonancia magnética.

¹ Servicio de Reumatología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Laboratorio de ultrasonido musculoesquelético y articular, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", México

Contacto de la autora: Eliana Rebeca Serrano

E-mail: elianaserrano87@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 10/03/22

Fecha de trabajo aceptado: 16/03/22

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

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (106-116)

Key words: tenosynovitis; rheumatoid arthritis; ultrasound; magnetic resonance

RESUMEN

La tenosinovitis es una manifestación frecuente de la artritis reumatoidea (AR), asociada a la presencia de rupturas tendinosas, discapacidad funcional y procesos erosivos de las articulaciones adyacentes.

En los últimos años el manejo clínico de la AR ha sido respaldado por diferentes métodos de evaluación por imágenes, como la ultrasonografía (US) y la resonancia magnética (RM). Estas son herramientas de gran utilidad en la práctica clínica porque permiten la detección precoz de la actividad de la enfermedad y, por lo tanto, un tratamiento oportuno. Por medio de diferentes escalas de evaluación del daño articular y periarticular (como el tendinoso) es posible valorar el estado de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La presente revisión tiene como objetivo describir las escalas de evaluación de la RM y la US en la valoración de la tenosinovitis en pacientes con AR.

ABSTRACT

Tenosynovitis is a frequent manifestation of Rheumatoid Arthritis (RA), it is associated with tendon ruptures, functional disability, and erosive processes in the adjacent joints. In recent years, RA clinical management has been supported by different imaging methods such as ultrasound (US) and magnetic resonance (MR). These methods are particularly useful tools in clinical practice because they allow the early detection of disease activity and, therefore, prompt treatment. Through different evaluation scales of joint and periarticular damage (such as tendon) they also make possible to assess the state of the disease and the treatment response.

The present review aims to describe the scores described for MRI and US to evaluate tenosynovitis in RA patients.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica, caracterizada por el compromiso de pequeñas y grandes articulaciones¹. Sin embargo, la inflamación en la AR no solo se localiza en las articulaciones, sino también en estructuras periarticulares como las vainas tendinosas².

La tenosinovitis es una manifestación frecuente de la AR asociada a la presencia de dolor, que puede provocar rupturas tendinosas, discapacidad y procesos erosivos en las articulaciones adyacentes³.

La evaluación de la actividad inflamatoria y la gravedad de la AR, y otras artritis inflamatorias crónicas, es esencial en la práctica reumatológica porque permite tomar decisiones terapéuticas a partir de la valoración del estado de la enfermedad y su respuesta al tratamiento⁴. El manejo clínico de la AR ha sido tradicionalmente respaldado por hallazgos bioquímicos y radiográficos. Sin embargo, las modalidades de imagen como la ultrasonografía (US) y la resonancia magnética (RM) mejoraron la posibilidad de tratamiento oportuno de los pacientes gracias a una mayor sensibilidad y especificidad para detectar la inflamación⁵.

La presente revisión tiene como objetivo describir los scores de evaluación para la RM y la US, utilizados para valorar la tenosinovitis en pacientes con AR.

Anatomía del tendón y tenosinovitis

El tendón está constituido por un 55-70% de agua, y la mayoría de su peso seco es colágeno (60-85%)⁶. Las moléculas de colágeno se orientan de una manera jerárquica y en cada nivel se entremezcla con una matriz menos fibrosa, altamente hidratada, conocida como la sustancia fundamental^{7,8}.

Los aportes proporcionales de la extensión de la fibra y el corte al estiramiento total del material dependen de las propiedades mecánicas relativas de las fibras y de la matriz circundante. Grupos de cinco moléculas de colágeno están unidos por enlaces cruzados intermoleculares para formar penta-fibrillas, las cuales se empaquetan juntas y forman fibrillas. Las fibrillas se estabilizan mediante enlaces cruzados y, en el tendón, se agregan para formar fibras de colágeno. Las fibras se agregan una vez más para formar la subunidad más grande del tendón, el fascículo, visible a simple vista. Cada fascículo está rodeado por un compartimento de tejido conectivo llamado matriz interfascicular (MIF). La MIF (a veces también denominada endotenon) une los fascículos para formar la unidad completa del tendón, y es particularmente importante para los tendones que funcionan como reservas de energía⁹ (Figura 1).

La superficie del tendón está cubierta por el epitenon, que es una vaina de tejido conectivo continua con la MIF. Cada tendón posee una envoltura adicional diferente que está diseñada para reducir la fricción durante el movimiento, esto permite diferenciarlos en dos tipos: el paratenon (tipo 1), capa adicional de tejido conectivo suelto que rodea a los tendones en regiones alejadas de las articulaciones para facilitar el movimiento de los tendones debajo de la piel; y la vaina tenosinovial (tipo 2), cuando un tendón pasa alrededor de una articulación y garantiza el deslizamiento suave por las estructuras circundantes^{10,11}. Esta vaina sinovial se compone de dos capas: una interna o visceral, y otra externa o parietal, interconectadas por el mesotenon que las conecta y provee el acceso a los vasos sanguíneos. La cavidad virtual entre ambas capas contiene una pequeña cantidad de líquido sinovial que facilita el deslizamiento del tendón dentro de la envoltura o vaina.

Macroscópicamente el tendón normal es de color blanco brillante, con textura fibroelástica firme, y puede dividirse en dos tipos: tendones que siguen un curso o dirección recta (tipo 1), y aquellos que redirigen su curso antes de su inserción (tipo 2)¹². El colágeno a lo largo del eje largo del tendón da lugar a un tejido altamente anisotrópico cuando se evalúa por ultrasonido.

La tenosinovitis es la inflamación del revestimiento sinovial de las vainas del tendón, en aquellos tendones que tienen vaina tenosinovial. Se define ecográficamente como la inflamación aguda o crónica caracterizada por distensión de la vaina que forma un halo alrededor del tendón, independientemente de sus causas¹³. La mayoría de los tendones en el cuerpo son cortos y no poseen vainas. Estos, a diferencia de los tendones con vainas, se vascularizan a través del músculo y el paratenon. A su vez no todos los tendones en la mano, muñeca y pie tienen vainas.

En la mano, en la región dorsal, los compartimentos extensores tienen vainas sinoviales que se disponen con diferentes longitudes y envuelven a cada tendón en forma individual, sin sobrepasar al retináculo extensor, aproximadamente de 2 a 4 cm por encima y entre 1 a 2 cm del borde distal o inferior, mientras que la vaina del extensor cubital del carpo puede extenderse más allá de la base del quinto metacarpiano. Esta vaina tenosinovial en los tendones extensores se encuentra ausente a nivel de las articu-

laciones metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas, dado que en estas regiones los tendones están cubiertos por un paratenon. En evidencia de signos de “inflamación peritendínea” se ha denominado a esta lesión paratenonitis.

Por otro lado, en la región palmar o flexora, las vainas tendinosas de los dedos segundo, tercero y cuarto presentan una vaina digital que se extiende hasta 1 cm por encima de las articulaciones MCF hasta la base de cada falange distal correspondiente. Por el contrario, los dedos laterales (primero y quinto) presentan una vaina digitocarpiana que se dispone de la siguiente manera: en el primer dedo (vaina del tendón flexor largo del pulgar), comienza en la base de la falange distal y finaliza hasta dos traveses de dedo por encima del retináculo flexor del carpo, mientras que en el quinto dedo (vaina tendinosa común de los tendones flexores), se extiende desde la base de la falange distal y al llegar a la palma, se ensancha hacia el lateral para abarcar el área carpometacarpiana del segundo, tercer y cuarto dedo, y así finalizar por encima del borde proximal del retináculo flexor. Por lo tanto, entre el túnel carpiano y la base de estos dedos existe una brecha en la envoltura tenosinovial. Por fuera del túnel carpiano, el tendón flexor radial del carpo presenta una vaina tenosinovial, mientras que el tendón flexor cubital del carpo carece de esta cobertura¹⁴.

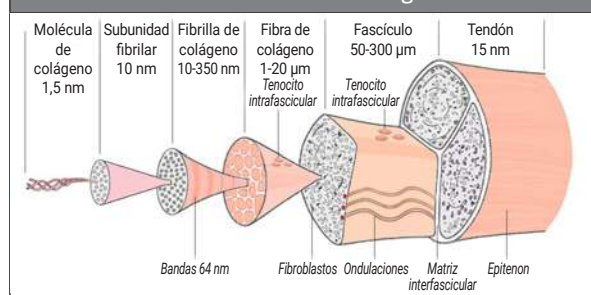
imágenes para las recaídas^{15,16}. Esta herramienta también demostró sinovitis y, en menor medida, tenosinovitis subclínica en pacientes en remisión clínica, pero su estudio es de escaso interés con respecto al monitoreo y tratamiento. Pocos trabajos de estrategia terapéutica de la AR se ocupan de la tenosinovitis, lo que probablemente se explica por la deficiencia para distinguir clínicamente entre la sinovitis y la tenosinovitis, pero también, por el hecho de que la ruptura del tendón es menos común que la destrucción articular y, en consecuencia, se considera un aspecto menos importante de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de que la estrategia actual de tratamiento ha reducido la actividad de la enfermedad y el grado de destrucción de las articulaciones, el dolor y la pérdida de la función aún son comunes entre los pacientes con AR. Por lo tanto, se requiere un enfoque más amplio en la evaluación de la enfermedad para optimizar aún más el tratamiento, incluyendo la valoración de la tenosinovitis⁵.

Evaluación de la tenosinovitis

Clínicamente la tenosinovitis se manifiesta por dolor e impotencia funcional en el sitio de la inflamación y puede producir tumefacción local que, en varias ocasiones, no se hace evidente a la inspección. De hecho, la tenosinovitis con frecuencia se pasa por alto en la práctica clínica debido a que el examen físico puede ser muy desafiante en pacientes con múltiples articulaciones inflamadas, cambios estructurales y patología periarticular, que ocurren en áreas anatómicas complejas como la mano o el pie¹⁷. Por ejemplo, a nivel de las correderas extensoras del carpo, con frecuencia, la tenosinovitis es indistinguible de la sinovitis al examen semiológico lo que da lugar a errores diagnósticos y, consecuentemente, a tratamientos desacertados.

La US musculoesquelética es una modalidad de imagen fácilmente disponible, útil y versátil con una alta aceptabilidad por parte del paciente. Se ha confirmado que la ecografía es más precisa que la inspección clínica para detectar sinovitis y tenosinovitis¹⁸. Es eficaz para evaluar y monitorear las lesiones inflamatorias de los tendones sin uso de medio de contraste adicional, incluso en períodos preclínicos y tempranos de la enfermedad, como durante la presencia de artralgiyas sospechosas de AR, artritis

Figura 1: Estructura del tendón, basado en el esquema de Kastelic, et al., que muestra la estructura jerárquica del tendón, en el cual las moléculas de colágeno se ensamblan para formar subunidades de diámetro creciente. En cada nivel, el colágeno se intercala con una pequeña cantidad de matriz no colágena⁷.



Adaptada de Kastelic et al.⁷.

Tenosinovitis en la artritis reumatoidea

La tenosinovitis es común en la AR, y su detección por US puede ser el mejor predictor de

tempranas e indiferenciadas donde la US puede evidenciar tenosinovitis como primera manifestación de la enfermedad. Sin embargo, no ha sido implementada por completo en la práctica habitual y en los ensayos clínicos⁴.

Por otro lado, la RM proporciona una excelente visualización de los huesos y tejidos blandos de la mano, incluida la tenosinovitis. Presenta una adecuada sensibilidad, especificidad y capacidad de discriminación para el diagnóstico de AR (frente a individuos sanos)^{19,20}. Además, la RM detecta inflamación subclínica (sinovitis y/o edema de médula ósea -EMO-) a nivel de carpos y MCF en pacientes con AR en remisión. Dichos hallazgos se informaron en un porcentaje elevado de las articulaciones evaluadas (sinovitis: 87-96,2%, EMO: 23-53% y tenosinovitis: 20,8-46,8%)^{21,22,23}. Existen datos preliminares que indican que la sinovitis, posiblemente el EMO y la tenosinovitis detectados por RM, pueden predecir la progresión del daño estructural, incluso antes que el mismo se evidencie en las radiografías de pacientes con AR en remisión clínica^{22,24,25}.

Definiciones de tenosinovitis en artritis reumatoidea según métodos de imagen

En la RM se define tenosinovitis como la presencia de derrame peritendinoso y/o realce post-contraste tenosinovial, visto en secuencias axiales en ≥ 3 cortes consecutivos²⁶.

De acuerdo con la definición de 2005 del *Outcome Measures in Rheumatology in Clinical Trials* (OMERACT), en la US se define la tenosinovitis como un tejido engrosado hipoecoico o anecoico, con o sin fluido, dentro de la vaina del tendón, confirmado en dos planos perpendiculares, y que puede exhibir señal Doppler de poder (DP)²⁷. Esta definición ha sufrido algunos ajustes y observaciones en el tiempo sobre la extensión y diferenciación de la señal Doppler de los vasos nutricios normales, y también incluye la definición de tendón normal (Tablas 1 y 2)^{27,28,29}.

Más adelante, en 2014, el grupo OMERACT definió el daño del tendón como la presencia (en escala de grises) de un defecto tendinoso focal, interno y/o periférico (es decir, ausencia de fibras) en la región encerrada por la vaina del tendón, vista en dos planos perpendiculares^{29,30}.

Tabla 1: Definiciones ecográficas de tendón normal y estructuras relacionadas^{17,28}.

	Definición
Tendón	Tejido hiperecoico (con relación a la grasa subdérmica) con patrón fibrilar (es decir, líneas paralelas hiperecoicas en plano longitudinal y puntos hiperecoicos en planos transversales)
Vaina sinovial del tendón	Halo hipoecoico regular (con relación a las fibras tendinosas) que rodea y adelgaza las líneas hipoecoicas regulares por encima y por debajo de la estructura del tendón en el plano transversal/longitudinal respectivamente, en los sitios anatómicos donde se sabe que existen vainas sinoviales y que se pueden distinguir de las poleas y retináculos
Retináculos y poleas	Engrosamiento hipoecoico focal (con relación de las fibras tendinosas) de la vaina tenosinovial, con patrón fibrilar en el área localizada perpendicular a la sonda en su ubicación anatómica normal esperada

Tabla 2: Definiciones ecográficas de anomalías de la vaina tendinosa^{17,28}.

	Definición
Tenosinovitis, modo B	Tejido anormal anecoico y/o hipoecoico (en relación a las fibras del tendón) y ensanchamiento de la vaina del tendón que puede relacionarse tanto con la presencia de líquido anormal tenosinovial como con la hipertrofia
Tenosinovitis, modo Doppler	Señal Doppler (poder o color) peritendinosa dentro de la vaina sinovial, vista en dos planos perpendiculares, excluyendo los vasos nutricios normales (es decir, los vasos en el mesotenon y los vasos que entran en la vaina sinovial desde los tejidos circundantes). El modo Doppler debe usarse solo si el tendón muestra una vaina sinovial peritendinosa que se ensancha en modo B
Derrame de la vaina del tendón	Presencia de material anecoico o hipoecoico anormal (en relación a las fibras del tendón) dentro de la vaina sinovial, ya sea localizada (por ejemplo, en el fondo de sacos sinoviales de la vaina) o que rodea al tendón, que se puede desplazar y se observa en dos planos perpendiculares
Hipertrofia tenosinovial	Presencia de tejido hipoecoico anormal (en relación a las fibras del tendón) dentro de la vaina sinovial que no es desplazable y es poco compresible, y se observa en dos planos perpendiculares

Resonancia magnética y tenosinovitis

La tenosinovitis evaluada por RM generalmente se clasifica según el sistema desarrollado por Haavardsholm et al.³¹. Este es una adición a la valoración del *Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging scoring system* (RAMRIS), desarrollado por el grupo de trabajo OMERACT MR, que evalúa sinovitis, osteítis, erosión ósea y estrechamiento del espacio articular^{32,33}. Sin embargo, en 2017, se diseñó un nuevo sistema de puntuación de tenosinovitis que permitió su inclusión en el RAMRIS^{33,34}.

Las recomendaciones de 2016 para el uso de este sistema de puntuación del grupo OMERACT destacan los siguientes aspectos con respecto a la tenosinovitis: en la muñeca, se evalúan los seis compartimentos de los tendones extensores y tres compartimentos flexores, entre la articulación radio-cubital y el gancho de gancho; a nivel de las articulaciones MCF, los tendones flexores se evalúan en un área de 1 cm proximal a 1 cm distal de cada articulación (Figuras 2 y 3).

La tenosinovitis en RM se clasifica según el ancho máximo del derrame (en mm) y/o el aumento del grosor tenosinovial medido perpendicularmente al tendón (Tabla 3)³¹.

Niemeantsverdriet et al. realizaron una revisión sobre RM y tenosinovitis detectada en las articulaciones de la muñeca y la mano de los pacientes en diferentes fases de la AR, como lo describe un grupo de trabajo de la *European League Against Rheumatism* (EULAR), y encontraron que en los pacientes asintomáticos si bien la tenosinovitis es infrecuente, la inflamación de bajo grado fue más frecuente de lo esperado que en la población en general, sobre todo en los adultos mayores de 60 años. En los pacientes con artralgias sospechosas de AR, la tenosinovitis fue más frecuente en el tendón flexor de la segunda MCF y en el IV compartimento extensor del carpo (Tabla 4). En los análisis longitudinales, la tenosinovitis tuvo mayor asociación a progresión hacia AR que la sinovitis y el EMO. Por otro lado, los sitios más frecuentes para la detección de

tenosinovitis en la artritis temprana indiferenciada fueron: los tendones flexores de segunda y tercera MCF, y los compartimentos extensores del carpo IV y VI, los tendones flexores *digitorum profundus* y *superficialis*, y el *flexor pollicis longus*. Además, evidenciaron puntuaciones de tenosinovitis más altas en los tendones flexores de la quinta MCF, extensores segunda y cuarta MCF, y I, II, y VI compartimentos extensores del carpo. En este grupo también se encontró una asociación entre la tenosinovitis y el desarrollo de AR³⁵.

Figura 2: Tenosinovitis del segundo y tercer compartimento extensor del carpo. La imagen de RM axial ponderada en T1 (A) e imágenes T2 supresión grasa axial (B) y coronal (C) muestran incremento de líquido dentro del segundo y tercer compartimento extensor, con características morfológicas del tendón preservadas.

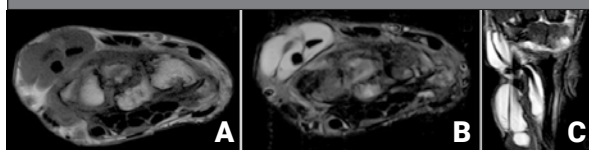


Figura 3: Tenosinovitis del tendón flexor del tercer dedo de la mano. Cortes axiales de RM ponderadas en T1 (A) y T2 con supresión de grasa (B). Cortes sagitales T1 (C), T2 (D) y STIR (E). Muestran aumento de líquido rodeando al tendón flexor del tercer dedo.

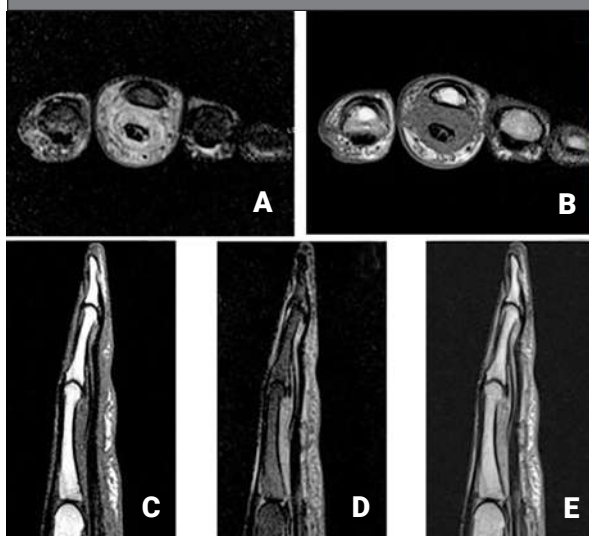


Tabla 3: Clasificación semicuantitativa de las anomalías de la vaina del tendón mediante el uso de la resonancia magnética³¹.

Grado 0	Normal. Sin derrame peritendinoso o proliferación sinovial con realce
Grado 1	Derrame peritendinoso <2 mm y/o proliferación sinovial con realce
Grado 2	Derrame peritendinoso de ≥2 y <5 mm y/o proliferación sinovial con realce
Grado 3	Derrame peritendinoso de ≥5 mm y/o proliferación sinovial con realce

Tabla 4: Descripción general de la tenosinovitis detectada por resonancia magnética en diferentes fases del desarrollo de la artritis reumatoidea.

Edad (media)		Estadio libre de síntomas		Artralgias	Artritis
		40-59 años	>60 años		
MCF Extensores	2	0	0	4	15
	3	1	0	3	12
	4	0	0	3	11
	5	0	0	6	4
MCF Flexores	2	1	6	10	22
	3	3	12	8	22
	4	3	6	6	8
	5	1	2	1	20
Carpo Extensores	I	0	0	3	18
	II	0	0	2	18-20
	III	0	0	1	9
	IV	0	2	12	20-33
	V	0	0	1	12
	VI	9	12	8	20-39
Carpo Flexores	1	0	0	0	0
	2	0	0	1	15-44
	3	0	0	1	25
	4	0	2	0	5

Adaptada de Niemantsverdriet et al.³⁵.
MCF: articulaciones metacarpofalángicas.

Ultrasonografía y tenosinovitis

Se ha desarrollado una variedad de sistemas de puntuación que permiten evaluar la tenosinovitis por US. Durante la última década, el Grupo OMERACT US ha trabajado para abordar las cualidades métricas de la técnica en la AR. Más recientemente, propuso un nuevo sistema de puntuación de tenosinovitis semicuantitativo que gradúa la tenosinovitis en escala de grises (EG) y DP en 4 grados, permitiendo cuantificar las señales Doppler dentro de la vaina sinovial engrosada y dentro del vientre del tendón, excluyendo aquellos lugares de vascularización característicos. La confiabilidad multicéntrica interobservador demostró ser buena para la evaluación DP, y moderada para la evaluación en modo B. El acuerdo intraobservador fue bueno tanto para el modo B como para DP (Tabla 5)²⁸.

Teniendo en cuenta que un sistema de puntuación semicuantitativo incluye el riesgo de un efecto techo, en 2016 se realizó una comparación entre este sistema de puntuación y un método de evaluación DP cuantitativo por medio de un índice de píxeles (IP), y el acuerdo intra e interobservadores. Sin embargo, el presente estudio no demostró ventajas del IP en comparación con el sistema de puntuación OMERACT semicuantitativo³⁶.

Por otro lado, existen otros métodos de puntuación, como el sistema binario (es decir pre-

sencia/ausencia), frecuentemente utilizados³⁷. En una revisión sistemática se observó que la mayoría de los estudios (n=20; 60,6%) empleó este sistema para las anomalías tendinosas, seguidos por la puntuación semicuantitativa para la tenosinovitis en EG en 12 estudios (36,4%) y para los modos DP o Doppler color (DC) en 10 estudios (30,3%)⁴.

Para el daño del tendón, Bruyn et al. elaboraron un sistema de puntuación. El panel de expertos subrayó la necesidad de evaluar el daño del tendón en ambos planos: transversal y longitudinal. Inicialmente establecieron un sistema de puntuación semicuantitativo de cuatro grados (grado 0: normal, grado 1: mínimo, grado 2: moderado, grado 3: grave) para calificar el daño del tendón utilizando el modo B de la US. Durante el proceso de revisión, se observó que un sistema de calificación semicuantitativa de cuatro grados no funcionaba para la mayoría de los expertos y, según su opinión, se acordó un sistema de puntuación de tres grados (0-2) (Tabla 6). Finalmente, entre los ecografistas experimentados, la fiabilidad interobservador e intraobservador fue alta demostrando relevancia para la práctica clínica³⁰.

Con respecto a la prevalencia y la localización de los tendones más frecuentemente afectados en la AR, los estudios arrojan discrepancias.

En 2012, Filippucci et al. describieron la presencia de tenosinovitis en, al menos, un sitio anatómico en el 48,8% sobre 90 pacientes estudiados, y fueron los tendones más frecuentemente comprometidos, los flexores del segundo, tercer y cuarto dedos, y el extensor cubital del carpo³⁸ (Figura 4).

En el estudio *Sonographic Tenosynovitis/arthritis Assessment in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission (STARTER)*, la prevalencia de tenosinovitis subclínica por EG fue del 52,5% (IC 95%: 48-57) y por DP de 22,7% (IC 95%: 19-27) en pacientes con AR en remisión clínica. La afectación del sexto compartimento del tendón extensor de la muñeca se observó bilateralmente. Otros sitios comunes de detección de tenosinovitis por EG/DP fueron: el cuarto compartimento extensor de la muñeca, los tendones flexores del

segundo dedo en forma bilateral, y los tendones flexores de los tercer y cuarto dedos de la mano derecha¹⁵ (Figura 5).

En 2017, Ventura-Ríos et al., utilizando una escala de siete articulaciones, hallaron una prevalencia de tenosinovitis del 9,6% por EG y de 2,1% para el DP en pacientes con AR en remisión clínica³⁹.

Mollerch et al. también estudiaron la prevalencia de tenosinovitis en pacientes con AR en remisión clínica sostenida, y encontraron tenosinovitis por EG grado ≥ 2 y señal DP ≥ 1 en 14 (23%; IC 95%: 12-34) y 13 (21,7%; IC 95%: 10-32) de los pacientes respectivamente. Los tendones más frecuentemente afectados fueron: sexto compartimento extensor del carpo, tibial posterior, y el segundo, tercer y cuarto tendones flexores⁴⁰ (Figura 6).

Tabla 5: Sistema de puntuación de la ultrasonografía para la tenosinovitis en modo B y modo Doppler^{17,28}.

Grado	Modo B	Modo Doppler
0	Normal	Sin señal
1	Mínimo	Señal peritendinosa focal dentro de la vaina sinovial engrosada (es decir, señales en solo un área de la vaina engrosada), vista en dos planos perpendiculares
2	Moderado	Señal peritendinosa multifocal moderada dentro de la vaina sinovial engrosada (es decir, señales en más de un área de la vaina engrosada), vista en dos planos perpendiculares
3	Severo	Señal peritendinosa difusa y grave dentro de la vaina sinovial engrosada (es decir, señales que llenan la mayor parte de la vaina engrosada), en dos planos perpendiculares

*Si además de una señal anormal dentro de la vaina se observó una señal intratendinosa anormal en dos planos perpendiculares, entonces los grados 1 y 2 se incrementarán en un punto.

** En todos los casos, se excluyen los vasos nutricios normales.

Tabla 6: Graduación del daño del tendón³⁰.

Grado	Modo B
0	Tendón normal
1	Daño parcial del tendón visto en dos planos ortogonales
2	Rotura completa del tendón vista en dos planos ortogonales

Figura 4: Sexto compartimento extensor del carpo. Corte transversal en EG con halo hiper/hipoecoico que distiende la vaina tenosinovial. Además, se observa interrupción central del patrón fibrilar intrasustancia, que se observa hipoecoico, compatible con erosión tendínea (A). Corte longitudinal en EG y DP con halo hiper/hipoecoico que distiende la vaina tenosinovial; presencia de señal DP intratendinosa y en la zona de la vaina tenosinovial (B).



Figura 5: Cuarto compartimento extensor del carpo. Imagen panorámica en corte longitudinal y en EG. Halo hiper/hipoecoico que distiende la vaina tenosinovial.

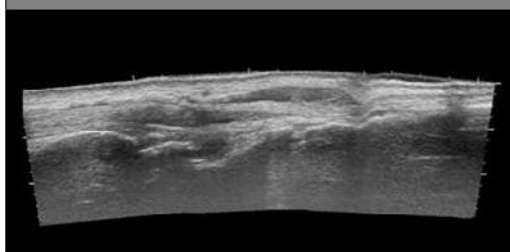
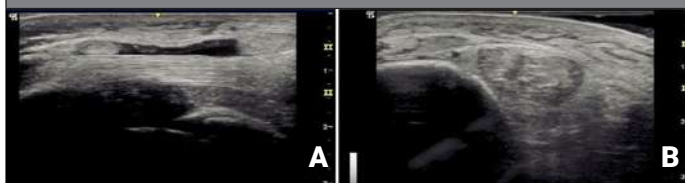


Figura 6: Tendón tibial posterior. Corte longitudinal, en EG; con halo hiper/hipoecoico que distiende la vaina tenosinovial (A). Corte transversal en EG; con halo hiper/hipoecoico que distiende la vaina tenosinovial. El tejido celular subcutáneo se observa con signo de la tierra cuarteada, signo de edema (B).



DISCUSIÓN

En los ensayos clínicos, la ventaja de la RM en comparación con la US es evidente por la posibilidad de adquirir una imagen estandarizada y una lectura centralizada con cegamiento completo, tanto de la adquisición de la imagen como de su evaluación. En la práctica clínica, la US resulta beneficiosa por proporcionar resultados de forma inmediata y, por lo tanto, facilitar una toma de decisiones terapéuticas más rápida, así como el potencial de punciones guiadas por imagen, artrocentesis, infiltraciones y biopsias. Pero esto requiere un operador ultrasonografista experto y, en la mayoría de los casos, equipos de US de alta gama en la consulta externa³.

A lo largo de los últimos 10 años, se realizaron múltiples publicaciones que comparan la sensibilidad de la US vs la RM para hallar tenosinovitis en pacientes con AR, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad.

Ohrndorf et al. buscaron determinar la sensibilidad de la detección de sinovitis y tenosinovitis en 70 pacientes con artritis inflamatoria y clínicamente sospechosa de AR. En este estudio se determinó que la detección de tenosinovitis por EG tuvo una sensibilidad del 50 al 78% y una especificidad del 80 al 94%, mientras que, por DP, fue del 19-58% y del 98-100% respectivamente⁴¹.

En otro estudio comparativo, evaluaron la presencia de tenosinovitis en los tendones del carpo y mano de 15 pacientes con AR mediante el uso de RM y US, utilizando la técnica de fusión de imágenes, e investigaron si la imagen de flujo B (IFB) puede reemplazar al DC. La IFB es nueva técnica de imagen vascular, basada en la física de EG de US, donde no se ven los artefactos del Doppler. En dicho estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente signifi-

cativas entre el área del tendón por US y el área del tendón por una de las medidas de RM. En general, la concordancia entre la EG y DC del US y la visualización de tenosinovitis por RM fue buena, pero no entre DC y IFB, por lo que la IFB no sería una alternativa a DC para la medición de flujo lento en tenosinovitis⁴².

Con respecto a la prevalencia de tenosinovitis, no solo se observó discordancia entre diferentes estudios, sino que se detectó que esta variaba en las diferentes etapas de la enfermedad. En general, aproximadamente el 20% de un grupo heterogéneo de pacientes con AR con diferente duración de la enfermedad tenía evidencia de tenosinovitis en la US. La vaina extensora del tendón cubital del carpo se encuentra afectada con mayor frecuencia durante los primeros 6 años de evolución de la enfermedad pero, en la artritis temprana, la tenosinovitis flexora es más común que la tenosinovitis extensora. La razón de esta discrepancia no está clara. Puede ser que la enfermedad de la vaina del tendón flexor sea transitoria, o tal vez que la tenosinovitis flexora tenga una mejor respuesta al tratamiento que otros sitios inflamados⁴³.

La ruptura tendinosa es aún más incierta. En la mano y el carpo ocurre espontáneamente en al menos el 1% de los pacientes con AR de larga evolución, aunque es probable que la incidencia se subestime. Los tendones extensores de los dedos se rasgan con mayor frecuencia en comparación con los flexores. Comparando con los hallazgos de la cirugía, la sensibilidad informada de la RM para las roturas del tendón extensor de grosor completo en pacientes con AR de larga duración varía del 17% al 90% y para la US fue del 67%, pero ambas técnicas de imagen tienen una menor sensibilidad para las roturas parciales⁴⁴.

Los datos actuales demostraron que la US es ligeramente menos sensible que la RM en la detección temprana de sinovitis y tenosinovitis, sin embargo, la mayor sensibilidad de la RM es a expensas de una menor accesibilidad, necesidad de uso de medio de contraste y mayores costos⁴¹.

La elección de la modalidad de imagen puede depender de la experiencia o de condiciones varias (económicas, tecnológicas, disponibilidad, etc.) en un centro específico. Por ejemplo, si se necesita una evaluación objetiva de la inflamación, la US es la herramienta ideal y accesible para evaluar la presencia de sinovitis y tenosinovitis. Sin embargo, para detectar la inflamación en el hueso (osteítis), la RM es actualmente la única modalidad disponible, y también es el mejor método, excepto para controlar la progresión de las erosiones donde la radiología estándar y la tomografía computarizada son los métodos de elección⁴⁴.

CONCLUSIONES

En la AR, la presencia de tenosinovitis incrementa el daño estructural y el riesgo de recaída; su pronta detección y tratamiento inciden en la evolución de la enfermedad a corto y mediano plazo. Por lo tanto, consideramos que su valoración debería incluirse en los sistemas de evaluación de la enfermedad.

La US es una herramienta útil, capaz de diferenciar la sinovitis de la tenosinovitis, y actualmente es una técnica accesible en la mayoría de los centros de Reumatología, por lo cual sería importante considerar su uso en forma rutinaria dentro de los estudios complementarios para el adecuado seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con AR.

Agradecimientos

Al Dr. Andrés J. Vanrell, del Área de Ecografía Musculoesquelética; al Dr. Federico De Lucas, del Área de Resonancia Magnética, y al Instituto médico de Alta Tecnología (IMAT), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCarty DJ. Arthritis and allied conditions. A textboob of Rheumatology. Filadelfia: Lea & Ferbinger, 1985. doi: org/10.1002/anr.1780320826.
2. Eshed I, Feist E, Althoff CE, Hamm B, Konen E, Burmester GR, et al. Tenosynovitis of the flexor tendons of the hand detected by MRI: an early indicator of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):887-91. doi: 10.1093/rheumatology/kep136.
3. Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, Green P, Brennan F. Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1754-60. doi:10.1002/1529-0131(200108)44:8<1754::AID-ART310>3.0.CO;2-8.
4. Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GA, Möller I, Iagnocco A, Wakefield RJ, et al. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatology* 2012;51(7):1246-60. doi:10.1093/rheumatology/kes018.
5. Danielsen MA. Ultrasonography for diagnosis, monitoring and treatment of tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Dan Med J* 2018;65(3):B5474. PMID: 29510818.
6. Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol Rev* 2004;84(2):649-98. doi:10.1152/physrev.00031.2003.
7. Kastelic J, Galeski A, Baer E. The multicomposite structure of tendon. *Connect Tissue Res* 1978;6(1):11-23. doi:10.3109/03008207809152283.
8. Thorpe CT, Birch HL, Clegg PD, Screen HRC. The role of the non-collagenous matrix in tendon function. *Int J Exp Pathol* 2013;94(4):248-59. doi:10.1111/iep.12027.
9. Thorpe CT, Udeze CP, Birch HL, Clegg PD, Screen HRC. Specialization of tendon mechanical properties results from interfascicular differences. *J R Soc Interface* 2012;9(76):3108-17. doi:10.1098/rsif.2012.0362.
10. Thorpe CT, Screen HR. Tendon structure and composition. *Adv Exp Med Biol* 2016;920:3-10. doi:10.1007/978-3-319-33943-6_1.
11. Thorpe CT, Clegg PD, Birch HL. A review of tendon injury: why is the equine superficial digital flexor tendon most at risk? *Equine Vet J* 2010;42(2):174-80. doi:10.2746/042516409X480395.
12. Chávez-López, MA. Revisión de estructuras, tendones. En: Ventura L. et al. Manual de ecografía musculoesquelética. Ed. Panamericana 2010;17-21.
13. Adham-Aboul FK, Hernández-Díaz C. Soft tissue rheumatism. In: Musculoskeletal ultrasonography in rheumatic diseases. El Miedany Y, (Ed.). 1° Ed. Suiza: Springer. 2015; 239-69.
14. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía Humana. 4° Ed. Vol. 1, Miembro superior. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. pág. Capítulo 58, Mano; pág 557-589.
15. Bellis E, Scire CA, Carrara G, Adinolfi A, Batticciotto A, Bortoluzzi A, et al. Ultrasound-detected tenosynovitis independently associates with patient-reported flare in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: results from the observational study STARTER of the Italian Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(10):1826-36. doi:10.1093/rheumatology/kew258.

16. Filippou G, Sakellariou G, Scirè CA, Carrara G, Rumi F, Bellis E, et al. The predictive role of ultrasound-detected tenosynovitis and joint synovitis for flare in patients with rheumatoid arthritis in stable remission. Results of an Italian multicentre study of the Italian Society for Rheumatology Group for Ultrasound: the STARTER study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(9):1283-9. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213217.
17. Micu MC, Berghea F, Fodor D. Concepts in diagnosing, scoring, and monitoring tenosynovitis and other tendon abnormalities in patients with rheumatoid arthritis- the role of musculoskeletal ultrasound. *Med Ultrason* 2016;18(3):370-7. doi:10.11152/mu.2013.2066.183.mic.
18. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Lffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375-81. doi:10.1136/ard.2004.023929.
19. Amin MF, Ismail FM, El Shereef RR. The role of ultrasonography in early detection and monitoring of shoulder erosions, and disease activity in rheumatoid arthritis patients; comparison with MRI examination. *Acad Radiol* 2012;19(6):693-700. doi:10.1016/j.acra.2012.02.010.
20. Axelsen MB, Ejbjerg BJ, Hetland ML, Skjodt H, Majgaard O, Lauridsen UB. Differentiation between early rheumatoid arthritis patients and healthy persons by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Scand. J Rheumatol* 2014;43(2):109-18. doi:10.3109/03009742.2013.824022.
21. Gandjbakhch F, Conaghan PJ, Ejbjerg B, Haavardsholm EA, Foltz V, Brown AK. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission. Results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol* 2011;38(9):2039-44. doi:10.3899/jrheum.110421.
22. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):2958-67. doi:10.1002/art.23945.
23. Ranganath VK, Motamedi K, Haavardsholm EA, Maranian P, Elashoff D, McQueen F, et al. Comprehensive appraisal of magnetic resonance imaging findings in sustained rheumatoid arthritis remission: a substudy. *Arthritis Care Res* 2015;67(7):929-39. doi:10.1002/acr.22541.
24. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum* 2012;64(1):67-76. doi:10.1002/art.33312.
25. Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A, Bourgeois P, Fautrel B. Bone marrow edema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low disease activity with low-field MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70(12):2159-62. doi:10.1136/ard.2010.149377.
26. Østergaard M, Peterfy CG, Bird P, Gandjbakhch F, Glinatsi D, Eshed I, et al. The OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging (MRI) scoring system: updated recommendations by the OMERACT MRI in Arthritis Working Group. *J Rheumatol* 2017;44(11):1706-12. doi:10.3899/jrheum.161433.
27. Wakefield R, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Bachhaus M, D'Agostino MA, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32(12):2485-7. PMID: 16331793.
28. Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Möller I, Balint PV, Filippucci E, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1328-34. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202092.
29. Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, Balint PV, Gutiérrez M, Hammer HB, et al. OMERACT definitions for ultrasonographic pathologies and elementary lesions of rheumatic disorders 15 years on. *J Rheumatol* 2019 Oct;46(10):1388-93. doi:10.3899/jrheum.181095.
30. Bruyn GA, Hanova P, Iagnocco A, D'Agostino MA, Möller I, Terslev L, et al. Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focussing on the diagnostic reliability. *Ann Rheum Dis* 2014;73(11):1929-34. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203596.
31. Haavardsholm EA, Østergaard M, Ejbjerg BJ, Kvan NP, Kvien TK. Introduction of a novel magnetic resonance imaging tenosynovitis score for rheumatoid arthritis: reliability in a multireader longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1216-20. doi:10.1136/ard.2006.068361.
32. Østergaard M, Peterfy C, Conaghan P, McQueen F, Bird P, Ejbjerg B, et al. OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. *J Rheumatol* 2003;30(6):1385-6. PMID: 12784422.
33. Glinatsi D, Lillegraven S, Haavardsholm EA, Eshed I, Conaghan PG, Peterfy C, et al. Validation of the OMERACT magnetic resonance imaging joint space narrowing score for the wrist in a multireader longitudinal trial. *J Rheumatol* 2015;42(12):2480-5. doi:10.3899/jrheum.141009.
34. Glinatsi D, Bird P, Gandjbakhch F, Haavardsholm EA, Peterfy CG, Vital EM, et al. Development and validation of the OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance tenosynovitis scoring system in a multireader exercise. *J Rheumatol* 2017;44(11):1688-93. doi:10.3899/jrheum.161097.
35. Niemantsverdriet E, Van der Helm-Van Mil A H M. Imaging detected tenosynovitis of metacarpophalangeal and wrist joints: an increasingly recognised characteristic of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 suppl114(5):131-8. PMID: 30296973.
36. Ammitzbøll-Danielsen M, Østergaard M, Naredo E, Terslev L. Validity and sensitivity to change of the semi-quantitative OMERACT ultrasound scoring system for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2016;55(12):2156-66. doi:10.1093/rheumatology/kew317.
37. Bruyn GAW, Möller I, Garrido J, Bong D, D'Agostino MA, Iagnocco A, et al. Reliability testing of tendon disease using two different scanning methods in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51(9):1655-61. doi:10.1093/rheumatology/kes103.
38. Filippucci E, Gabba A, Di Geso L, Girolimetti R, Salaffi F, Grassi W. Hand tendon involvement in rheumatoid arthritis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(6):752-60. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.09.006.
39. Ventura-Ríos L, Sánchez-Bringas G, Hernández-Díaz C, Cruz-Arenas E, Burgos-Vargas R. Subclinical synovitis and tenosynovitis by ultrasonography (US) 7 score in patients with rheumatoid arthritis treated with synthetic drugs, in clinical remission by DAS28. *Reumatol Clin* 2017;15(5):e5-e9doi:10.1016/j.reuma.2017.10.011.

40. Mollerach FB, Marin J, Zacarias J, Scolnik M, Rosa J, Ruta S, Soriano ER. Tenosinovitis subclínica detectada por ecografía en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica sostenida. *Rev Arg Reumatol* 2018;29(2): 28-33.
41. Ohrndorf S, Boer AC, Boeters DM, Ten Brinck RM, Burmes-ter GR, Koterkaas MC, Kortekaas MC, van der Helm-van Mil AHM. Do musculoskeletal ultrasound and magnetic resonance imaging identify synovitis and tenosynovitis at the same joints and tendons? A comparative study in early inflammatory arthritis and clinically suspect arthral-gia. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):59. doi:10.1186/s13075-019-1824-z.
42. Ammitzbøll-Danielsen M, Glinatsi D, Torp-Pedersen S, Møller JM, Naredo E, Ostergaard M, Terslev L. Tenosyno-vitis evaluation using image fusion and B-flow. A pilot study on new imaging techniques in rheumatoid ar-thritis patients. *Ultraschall Med* 2017 Jun;38(3):285-93. doi:10.1055/s-0043-101228.
43. Rubin DA. MRI and ultrasound of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. I. Imaging findings. *Skeletal Radiol* 2019 May;48(5):677-95. doi:10.1007/s00256-019-03179-z
44. Østergaard M, Boesen M. Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med* 2019;124(11):1128-41. doi:10.1007/s11547-019-01014-y.

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.

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



Sociedad Argentina
de **Reumatología**