

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 33 • Volumen 33 • N° 4 • Octubre-diciembre de 2022 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de Reumatología

• EDITORIAL

• ARTÍCULOS ORIGINALES

Infección por SARS-CoV-2 en pacientes con LES.
Datos del registro nacional SAR-COVID

Debut con actividad leve del LES y su evolución

Frecuencia de comorbilidades en pacientes con
APs y evaluación de la adherencia a las
recomendaciones de las Guías GRAPPA 2015

Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de IL13 en
pacientes con AR y enfermedad pulmonar intersticial

Taller de concordancia en la
evaluación de imágenes capilaroscópicas

• CASOS CLÍNICOS

Vasculitis leucocitoclástica posterior a
vacuna contra la COVID-19

Aneurismas de las arterias
pulmonares en relación al
síndrome de Hughes Stovin

Compromiso ocular como
manifestación de enfermedades
sistémicas no infecciosas

Aplasia pura de células rojas como
forma de presentación de LES

• REVISIÓN

Artralgias persistentes luego de
infección por virus Chikungunya

SIMPONI® es persistencia y mejor **experiencia** para el paciente¹⁻⁵




Simponi® IV
golimumab para infusión

Simponi® (golimumab) es **eficacia en artritis reumatoidea (AR), espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (APs)**⁶⁻⁸

Alivio de signos y síntomas de la AR durante 5 años⁶

Mejoría clínica sostenida de la EA a lo largo de 256 semanas⁷

Mejoría a largo plazo de todos los aspectos de la APs⁸



El anti-TNF SC con **mejor perfil de seguridad** en la vida real.⁹



El anti-TNF con **eficacia a largo plazo demostrada** en estudios clínicos con **seguimiento a 5 años**.⁶⁻⁸

Acceda al prospecto de Simponi® escaneando el código QR correspondiente a su país en su dispositivo móvil. Puede también acceder a la información para prescribir en la sección de productos de nuestra página web: www.janssen.com



Simponi®
50 mg/0,5 ml
Solución inyectable



Simponi® I.V.
50 mg/4 ml
Solución para infusión

REFERENCIAS: 1. Takacs P, Lathia U, Shin J, Nantel F. Persistence to subcutaneous biological agents in Hungarian patients treated for inflammatory arthritis. Patient Prefer Adherence 2019;13:157-163. 2. Dalén J, Svedbom A, Black CM, Lyu R, Ding Q, Sajjan S, y cols. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non-persistence. Rheumatol Int 2016;36:987-995. 3. Svedbom A, Storc C, Kachroo S, Govoni M, Khalifa A. Persistence with golimumab in immune-mediated rheumatic diseases: a systematic review of real-world evidence in rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. Patient Prefer Adherence 2017;11:719-729. 4. Schulze-Koops H, Giacomelli R, Samborski W, Rednic S, Herold M, Yao R y cols. Patient evaluations of autoinjectors for delivery of subcutaneous golimumab for treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72:A230-A231. 5. Dehoratius RJ, Brent LH, Curtis JR, Ellis LA, Tang KL. Satisfaction with Subcutaneous Golimumab and its Auto-Injector among Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Adalimumab or Etanercept. Patient 2018;11:361-369. 6. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Bae SC, Han C, Gathany TA, y cols. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. J Rheumatol 2016;43:298-306. 7. Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, y cols. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis 2015;74:757-761. 8. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, y cols. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Ann Rheum Dis 2014;73:1689-1694. 9. Favalli EG, Sinigaglia L, Becciolini A, Grosso V, Goria R, Bazzani C, y cols. Two-year persistence of golimumab as second-line biologic agent in rheumatoid arthritis as compared to other subcutaneous tumor necrosis factor inhibitors: real-life data from the LORHEN registry. Int J Rheum Dis 2018;21:422-430.

INFO Janssen
Información Científica
www.janssen.com

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reportes de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

ARGENTINA

infojanssen@janar.jnj.com
0800 122 0238

janssen Esencial
PROGRAMA DE APOYO PARA PACIENTES

Para asesoramiento y más información respecto al programa, comunicarse de lunes a viernes de 9 a 18 hs:

ARGENTINA

infopacientes@janssenesencial.com
0800 777 0343

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Material destinado para uso exclusivo del profesional médico.
© Janssen Cilag Farmacéutica S.A. / 09, 2022 // CP-342525

Comité Editorial de la Revista Argentina de Reumatología

Equipo editorial SAR

Editor Jefe:

Darío Scublinsky: MD, PhD, MSc, Profesor, Universidad de Buenos Aires, Hospital Fernández y Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Editores de Sección:

Marina García Carrasco: MD, Reumatóloga, Hospital de Clínicas “José de San Martín” y Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Ignacio Gandino: MD, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández y Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Editor Asistente:

María Laura de la Torre: MD, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas “Norberto Quirno” (CEMIC), Hospital y Universidad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Asistente de Indexación:

Gabriela Tielas: Bibliotecaria, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Editores jefe anteriores:

Enrique Soriano Guppy: expresidente de la Sociedad Argentina de Reumatología y de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR), Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Julio Hofman: expresidente de la Sociedad Argentina

de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

José Maldonado Cocco: MD, PhD, Profesor de Reumatología, Universidad de Buenos Aires, Miembro destacado del Colegio Americano de Reumatología. Exjefe de Servicio del IREP de Buenos Aires, Argentina

Comité Editorial

Alarcón, Graciela (Perú, EE.UU.)

Alba, Paula (Argentina)

Aletaha, Daniel (Alemania)

Amigo, Mary Carmen (México)

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)

Rosemffet, Marcos (Argentina)

Rillo, Oscar (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)

Revisores de los últimos números (orden alfabético):

María Laura Acosta Felquer

Alberto Allievi

Rodolfo Nicolás Alvarado

Cecilia Asnal

Nora Aste

Diego Baenas

Rocío Barrios

Cecilia Battaglia

Ana María Beron

Andrea Braillard-Poccard

Alejandro Brigante

Horacio Matías Castro

Javier Cavallasca

Santiago Catalán Pellet

Tomás Cazenave

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Graciela Espada

Maximiliano Fenucci

Lucila García

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Ramiro Gómez

Julio Got

Pía Izaguirre

Karin Kirmayr

Hugo Laborde

María José López Meiller

Sebastián Magri

Verónica Malah

María del Rosario Maliandi

Nicolás Marín

José Martínez

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Fabiana Montoya

Sebastián Moyano

Sebastián Muñoz

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Natalia Perrotta

Luisa Plantalech

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Marcos Rosemffet

Mirtha Sabelli

Carla Saucedo

Valeria Scaglioni

Moisés Schapira

Marina Scolnik

Belén Virasoro

Marcela Young

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; en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC); y en Google Académico.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.

Periodicidad:

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

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



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

Edita:

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

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

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

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

www.lugoneseditorial.com.ar

Año 33 • Volumen 33 • Nº 4 • Octubre-diciembre de 2022 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)

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

Curapaligüe 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

Dr. Fernando Eraña

Comisión Revisora de Cuentas Titulares:

Dra. Anastasia Secco

Dra. Silvia Papisidero

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 Bertoli

*Asociación de Reumatología
del Noreste:*

Dr. Edson Veloso

*Sociedad Salto Jujena
de Reumatología:*

Dra. María Elena Crespo

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

Dra. Adriana Testi

Direcciones de Unidades SAR:

*Director de Unidad
de Investigación:*

Dr. Guillermo Pons-Estel

*Directora de la 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

Darío Scublinsky, Ignacio Gandino,
Marina García Carrasco 187

ARTÍCULOS ORIGINALES

• **Características clínicas y evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con lupus eritematoso sistémico en Argentina: datos del registro nacional SAR-COVID**

Carolina Ayelén Isnardi, Karen Roberts, Yohana Tissera, Ingrid Petkovic, Guillermo Berbotto, Carla Gobbi, Romina Tanten, Karina Cogo, Cecilia Asnal, Andrea Baños, Florencia Vivero, María Marcela Schmid, María Alicia Lázaro, Noelia German, Lorena Takashima, Julia Scafati, Marina Laura Werner, Luciana Casalla, Carla Matellan, Diana M. Castrillon, Florencia Rodríguez, Sebastián Moyano, María Luz Martín, Vanesa Cosentino, Natalia Herscovich, Elda R. Tralice, Tatiana Barbich, Dora L. Vásquez, Emilio Buschiazzo, Pablo Maid, Ana C. Ledesma, Víctor Yohena, Gimena Gómez, Rosana Quintana, Guillermo J. Pons-Estel; investigadores del Registro SAR-COVID 188

• **Debut con actividad leve del lupus eritematoso sistémico y su evolución**

Jessica Luciana Tomas, Constanza Arguissain, Yamila Tolcachier, Julieta Morbiducci, Anastasia Secco.... 199

• **Frecuencia de comorbilidades en pacientes con artritis psoriásica y evaluación de la adherencia de los médicos a las recomendaciones de tratamiento de las Guías GRAPPA 2015**

María Agustina Alfaro, Carolina Ayelén Isnardi, Emilce Edith Schneeberger, Brian Manases Roldán, Tatiana Barbich, Virginia Carrizo Abarza, María Gisela Crespo Rocha, Luis Osvaldo Cerda, Gustavo Citera..... 205

• **Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de IL13 en pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad pulmonar intersticial: estudio de cohorte prospectiva**

Francisco Paulin, Natalia Zamora, Dora Lombardi, Fernando Erra Díaz, Matías Perli, Ana Lizarraga, Martín Fernández, María Laura Alberti, Fabián Caro, Leandro Fassola, Jorge Geffner 215

Summary

EDITORIAL

Darío Scublinsky, Ignacio Gandino,
Marina García Carrasco 187

ORIGINAL ARTICLES

• **Clinical characteristics and course of SARS-CoV-2 infection in patients with systemic lupus erythematosus in Argentina: data from the SAR-COVID national registry**

Carolina Ayelén Isnardi, Karen Roberts, Yohana Tissera, Ingrid Petkovic, Guillermo Berbotto, Carla Gobbi, Romina Tanten, Karina Cogo, Cecilia Asnal, Andrea Baños, Florencia Vivero, María Marcela Schmid, María Alicia Lázaro, Noelia German, Lorena Takashima, Julia Scafati, Marina Laura Werner, Luciana Casalla, Carla Matellan, Diana M. Castrillon, Florencia Rodríguez, Sebastián Moyano, María Luz Martín, Vanesa Cosentino, Natalia Herscovich, Elda R. Tralice, Tatiana Barbich, Dora L. Vásquez, Emilio Buschiazzo, Pablo Maid, Ana C. Ledesma, Víctor Yohena, Gimena Gómez, Rosana Quintana, Guillermo J. Pons-Estel; investigadores del Registro SAR-COVID 188

• **Systemic lupus erythematosus debut with mild activity and its evolution**

Jessica Luciana Tomas, Constanza Arguissain, Yamila Tolcachier, Julieta Morbiducci, Anastasia Secco.... 199

• **Frequency of comorbidities in patients with psoriatic arthritis and evaluation of the adherence of physicians to the treatment recommendations of the GRAPPA 2015 Guidelines**

María Agustina Alfaro, Carolina Ayelén Isnardi, Emilce Edith Schneeberger, Brian Manases Roldán, Tatiana Barbich, Virginia Carrizo Abarza, María Gisela Crespo Rocha, Luis Osvaldo Cerda, Gustavo Citera..... 205

• **Prognostic value of IL13 plasmatic levels in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a prospective cohort study**

Francisco Paulin, Natalia Zamora, Dora Lombardi, Fernando Erra Díaz, Matías Perli, Ana Lizarraga, Martín Fernández, María Laura Alberti, Fabián Caro, Leandro Fassola, Jorge Geffner 215

• **Taller de concordancia en la evaluación de imágenes capilaroscópicas**

Pía Izaguirre, Félix Enrique Romanini, Marta Mamani, Sandra Fabiana Montoya, Javier Toibar, Santiago Catalán Pellet, Ana Irene Sirera, Lelly Dueñas, Natalia Cucchiaro, Mario Cousseau, Carlos Alberto Orellana González, Yucra Demelza, Elda Rossella Tralice, Alan Juan Raschia, María Josefina Molina, María Verónica Lencia, Gabriela Vanesa Espasa, Miguel Alex Linarez Martínez, Vanessa Viviana Castro Coello, Aldo García, María Sofía Velloso, Paula Alejandra González, Noelia Fernanda German, Silvana Conti, Florencia Savy, Julieta Silvana Morbiducci, Mariano Rivero, Leandro José Saavedra, Mirtha Rosa Sabelli, Jonathan Eliseo Rebak, Romina Rojas Tessel, Laura Sorrentino, Viviana Lorena Gervasoni, María Beatriz Marcantoni, Ana Lía Gervilla de Cafrune, Julio Got, Gabriela Sánchez, Gerardo Castorino, Lucila García, Pierina Sansinanea, María Natalia Tamborenea223

CASOS CLÍNICOS

• **Vasculitis leucocitoclástica posterior a vacuna contra la COVID-19**

Federico Ceccato, Josefina T. Weidmann, Paula Difilippo, Agustina Albrecht228

• **Aneurismas de las arterias pulmonares en relación al síndrome de Hughes Stovin**

Brian Marcelo Abdala, Antonella Baroni, Ana Castelli, Julia Crema, Fernanda Beduino, Ignacio Jesús Masello, Romina Resta232

• **El secreto que revelan los ojos. Compromiso ocular como manifestación de enfermedades sistémicas no infecciosas**

María Eugenia Correa Lemos, Noelia Paira, Jesica Gallo, Alberto Ortíz, Sergio Paira235

• **Aplasia pura de células rojas como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico**

José I. Martín-Serradilla, Francisco Javier Del Castillo Tirados, María Álvarez de Buergo, José M. Alonso Alonso, Fernando Sánchez Barranco, Elisa Álvarez Artero244

REVISIÓN

• **Artralgias persistentes luego de infección por virus Chikungunya**

Nicolás Martín Lloves Schenone248

• **Reliability of nailfold videocapillaroscopy workshop**

Pía Izaguirre, Félix Enrique Romanini, Marta Mamani, Sandra Fabiana Montoya, Javier Toibar, Santiago Catalán Pellet, Ana Irene Sirera, Lelly Dueñas, Natalia Cucchiaro, Mario Cousseau, Carlos Alberto Orellana González, Yucra Demelza, Elda Rossella Tralice, Alan Juan Raschia, María Josefina Molina, María Verónica Lencia, Gabriela Vanesa Espasa, Miguel Alex Linarez Martínez, Vanessa Viviana Castro Coello, Aldo García, María Sofía Velloso, Paula Alejandra González, Noelia Fernanda German, Silvana Conti, Florencia Savy, Julieta Silvana Morbiducci, Mariano Rivero, Leandro José Saavedra, Mirtha Rosa Sabelli, Jonathan Eliseo Rebak, Romina Rojas Tessel, Laura Sorrentino, Viviana Lorena Gervasoni, María Beatriz Marcantoni, Ana Lía Gervilla de Cafrune, Julio Got, Gabriela Sánchez, Gerardo Castorino, Lucila García, Pierina Sansinanea, María Natalia Tamborenea223

CLINICAL CASES

• **Leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccine**

Federico Ceccato, Josefina T. Weidmann, Paula Difilippo, Agustina Albrecht228

• **Aneurysms of the pulmonary arteries in relation to Hughes Stovin syndrome**

Brian Marcelo Abdala, Antonella Baroni, Ana Castelli, Julia Crema, Fernanda Beduino, Ignacio Jesús Masello, Romina Resta232

• **The secret revealed by the eyes. Ocular involvement as a manifestation of non-infectious systemic diseases**

María Eugenia Correa Lemos, Noelia Paira, Jesica Gallo, Alberto Ortíz, Sergio Paira235

• **Pured red cell aplasia as a presentig form of systemic lupus erythmatosus**

José I. Martín-Serradilla, Francisco Javier Del Castillo Tirados, María Álvarez de Buergo, José M. Alonso Alonso, Fernando Sánchez Barranco, Elisa Álvarez Artero244

REVIEW

• **Persistent arthralgia after Chikungunya virus infection**

Nicolás Martín Lloves Schenone248

ELIMINA EL DOLOR

Naproxen[®]
Naproxeno



Seguridad cardiovascular¹



Potencia antiinflamatoria



Mayor duración de acción

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

Naproxen 250	Naproxen 500	Naproxen RAPID	Naproxen 750/AP	Naproxen DISEN
DOLOR LEVE	DOLOR CRÓNICO	DOLOR AGUDO	ACCIÓN PROLONGADA	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

Se termina un año de avances significativos para la Revista. En 2022 logramos aumentar la cantidad y calidad de los artículos originales y de otros trabajos relevantes, por lo cual estamos muy agradecidos por el gran esfuerzo de los autores, revisores y de todo el equipo editorial.

En este número se publican artículos muy interesantes. Es de destacar el de Citera y col., con Alfaro como primera autora, sobre la frecuencia de comorbilidades en pacientes con artritis psoriásica, reafirmando que las mismas son muy frecuentes en esta población, y que la edad y el uso de antiinflamatorios no esteroideos parecerían ser los factores asociados más importantes a tener en cuenta.

Resulta también significativo el trabajo multicéntrico que incluye a la UBA y al CONICET, de Paulin y col., acerca del uso de la interleuquina 13 como valor pronóstico en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y enfermedad pulmonar intersticial. Este estudio original, prospectivo, de cohorte brinda un notable estímulo para continuar profundizando en el verdadero rol de esta citoquina en la AR, ofreciendo nuevos horizontes a explorar como marcador pronóstico o blanco terapéutico.

Siguiendo con la temática de la COVID, el trabajo: “Características clínicas y evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en Argentina: datos del registro nacional SAR-COVID” es un estudio observacional, descriptivo, realizado por la unidad de investigación de la SAR (UNISAR) con datos del registro SAR-COVID, que se focalizó en personas con LES. Dentro de los casi 400 pacientes evaluados, la mitad recibía alguna dosis de esteroideos y se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor. Isnardi y col. constataron que los pacientes con mayor severidad de la infección y/o mortalidad fueron aquellos con dosis más altas de esteroideos, así como con el uso de inmunosupresores, hipertensión arterial, síndrome antifosfolípido asociado y mayor actividad del LES.

En: “Taller de concordancia en la evaluación de imágenes capilaroscópicas”, Izaguirre y col. se propusieron evaluar el nivel de acuerdo intra e interobservador de los diferentes patrones capilaroscópicos en médicos reumatólogos y en formación que habían participado previamente en un en-

trenamiento virtual. La evaluación mediante un análisis transversal demostró que el nivel de concordancia general fue elevado, sin embargo, la concordancia fue mayor entre los más entrenados en la práctica.

Por su parte, en: “Debut con actividad leve del lupus eritematoso sistémico y su evolución”, el equipo de Secco muestra evidencia propia en la que los pacientes con lupus con actividad baja de inicio podrían tener un curso más benigno de la enfermedad.

“Aplasia pura de células rojas como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico” es un caso clínico que pone énfasis en la detección de causas autoinmunes ante la presencia de esta rara manifestación, sobre todo en su debut.

El síndrome de Hughes Stovin es una patología autoinmune y potencialmente fatal que se manifiesta por la presencia de trombosis y aneurismas. Si bien se la considera como una variante grave de la enfermedad de Behçet, se deben tener en cuenta diversos diagnósticos diferenciales. Se presenta un caso clínico y revisión bibliográfica sobre esta rara condición.

En la literatura varios han sido los reportes sobre el inicio de manifestaciones o enfermedades autoinmunes gatilladas por la infección por SARS-CoV-2; las vasculitis sistémicas están dentro de las reportadas y en este número se publica un caso clínico de vasculitis leucocitoclástica posterior a vacuna COVID-19.

Correa Lemos, Paira y equipo describen tres casos clínicos y revisión bibliográfica sobre signos y síntomas oftalmológicos que preceden al diagnóstico de enfermedades sistémicas no infecciosas; alertan que pueden preceder a los signos sistémicos hasta en un 30% de los casos, ser de inicio abrupto y presentarse como primera manifestación.

Como revisión, contamos con un trabajo sobre artralgias persistentes luego de la infección por virus Chikungunya.

Deseamos que esta edición resulte interesante y esperamos un año venidero, muy productivo para la Revista Argentina de Reumatología, con el trabajo de autores, revisores, y del Comité y el Equipo editorial que construimos a diario esta publicación.

Ignacio Gandino
Editor de sección

Darío Scublinsky
Editor jefe

Marina García Carrasco
Editora de sección

Artículo original

Características clínicas y evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con lupus eritematoso sistémico en Argentina: datos del registro nacional SAR-COVID

Clinical characteristics and course of SARS-CoV-2 infection in patients with systemic lupus erythematosus in Argentina: data from the SAR-COVID national registry

Carolina Ayelén Isnardi¹, Karen Roberts¹, Yohana Tissera², Ingrid Petkovic², Guillermo Berbotto², Carla Gobbi², Romina Tanten², Karina Cogo², Cecilia Asnal², Andrea Baños², Florencia Vivero², María Marcela Schmid², María Alicia Lázaro², Noelia German², Lorena Takashima², Julia Scafati², Marina Laura Werner², Luciana Casalla², Carla Matellan², Diana M. Castrillon², Florencia Rodríguez², Sebastián Moyano², María Luz Martín², Vanesa Cosentino², Natalia Herscovich², Elda R. Tralice², Tatiana Barbich², Dora L. Vásquez², Emilio Buschiazzo², Pablo Maid², Ana C. Ledesma², Víctor Yohena², Gimena Gómez¹, Rosana Quintana¹, Guillermo J. Pons-Estel¹; investigadores del Registro SAR-COVID

RESUMEN

¹ Unidad de Investigación, Sociedad Argentina de Reumatología, Registro SAR-COVID, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Investigador/a del registro SAR-COVID, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Introducción: el lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica que se ha asociado a mayor severidad con la infección por SARS-CoV-2. Particularmente la alta actividad de la enfermedad y algunos inmunosupresores se han vinculado a peores desenlaces.

Objetivos: describir las características por SARS-CoV-2 en pacientes con LES en Argentina del registro SAR-COVID y establecer los factores asociados a peor desenlace de la misma.

Materiales y métodos: estudio observacional. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES con infección confirmada por SARS-CoV-2 (RT-PCR y/o serología positiva) del registro SAR-COVID. Los datos se recolectaron desde agosto de 2020 hasta marzo de 2022. El desenlace de la infección se midió mediante la escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud (EO-OMS). Se definió COVID-19 severo con un valor EO-OMS ≥ 5 . Análisis descriptivo, test T de Student, test de Mann Whitney U, ANOVA, χ^2 y Fisher. Regresión logística múltiple.

Resultados: se incluyeron 399 pacientes, el 93% de sexo femenino, con una edad media de 40,9 años (DE 12,2). El 39,6% tenía al menos una comorbilidad. Al momento de la infección, el 54,9% recibía glucocorticoides, el 30,8% inmunosupresores y el 3,3% agentes biológicos. La infección por SARS-CoV-2 fue leve en la mayoría de los casos, mientras que un 4,6% tuvo curso severo y/o falleció. Estos últimos presentaban comorbilidades, usaban glucocorticoides y tenían síndrome antifosfolípídico (SAF) con mayor frecuencia y mayor actividad de la enfermedad al momento de la infección. En el análisis multivariado, la hipertensión arterial, el diagnóstico de SAF y el uso de glucocorticoides se asociaron a hospitalización severa y/o muerte por COVID-19 (EO-OMS ≥ 5).

Conclusiones: en esta cohorte de pacientes con LES con infección por SARS-CoV-2 confirmada, la mayoría cursó de manera sintomática, un 22,1% fue hospitalizado y un 5% requirió ventilación mecánica. La mortalidad fue cercana al 3%. El diagnóstico de SAF, tener hipertensión arterial y el uso de glucocorticoides se asociaron significativamente con COVID-19 severo.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; SARS-CoV-2; COVID-19.

ABSTRACT

Contacto de la autora: Carolina Ayelén Isnardi
E-mail: carolina.isnardi@reumatologia.org.ar

Fecha de trabajo recibido: 19/11/22
Fecha de trabajo aceptado: 14/12/22

Conflictos de interés: SAR-COVID es un registro estratégico de la Sociedad Argentina de Reumatología, multisponsor. Los siguientes laboratorios entregaron subsidios irrestrictos: Pfizer, Abbvie, Elea Phoenix. Ninguno tiene acceso a los datos de los pacientes. Además, se recibieron dos becas del International League of Associations for Rheumatology (ILAR).

Key words: systemic lupus erythematosus; SARS-CoV-2; COVID-19.

Introduction: systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic disease that has been associated with greater severity with SARS-CoV-2 infection. Particularly high disease activity and some immunosuppressants have been linked to worse outcomes.

Objectives: to describe the characteristics due to SARS-CoV-2 in patients with SLE in Argentina from the SAR-COVID registry and to establish the factors associated with a worse outcome of the same.

Materials and methods: observational study. Patients diagnosed with SLE with confirmed SARS-CoV-2 infection (RT-PCR and/or positive serology) from the SAR-COVID registry were included. Data was collected from August 2020 to March 2022. The outcome of the infection was measured using the World Health Organization - ordinal scale (WHO-OS). Severe COVID-19 was defined as an WHO-OS value ≥ 5 . Descriptive analysis, Student's T test, Mann Whitney U, ANOVA, chi2 and Fisher. Multiple logistic regression.

Results: a total of 399 patients were included, 93% female, with a mean age of 40.9 years (SD 12.2), 39.6% had at least one comorbidity. At the time of infection, 54.9% were receiving glucocorticoids, 30.8% immunosuppressants, and 3.3% biological agents. SARS-CoV-2 infection was mild in most cases, while 4.6% had a severe course and/or died. The latter had comorbidities, used glucocorticoids and had antiphospholipid syndrome (APS) more frequently and higher disease activity at the time of infection. In the multivariate analysis, high blood pressure, the diagnosis of APS, and the use of glucocorticoids were associated with severe hospitalization and/or death from COVID-19 (WHO-EO ≥ 5).

Conclusions: in this cohort of SLE patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, most had a symptomatic course, 22.1% were hospitalized, and 5% required mechanical ventilation. Mortality was close to 3%. The diagnosis of APS, having high blood pressure, and the use of glucocorticoids were significantly associated with severe COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, en diciembre de 2019, los pacientes con enfermedades inmunomediadas fueron identificados como población de riesgo. Particularmente, aquellos con lupus eritematoso sistémico (LES) constituyen un grupo de especial interés dado que esta enfermedad afecta predominantemente a personas de etnia no caucásica y de bajos recursos socioeconómicos, factores que a su vez se asociaron con mayor diseminación viral, una presentación más agresiva y peor evolución de la infección¹⁻⁴.

En comparación con la población general, estudios locales e internacionales concluyeron que los pacientes con enfermedades inmunomediadas presentan COVID-19 más severo⁵⁻⁶. En el caso de los pacientes con LES, el diagnóstico de nefritis lúpica se ha asociado a mayor riesgo de hospitalización, insuficiencia renal aguda y sepsis⁷. Asimismo, si bien los datos de diferentes cohortes son contradictorios, se ha reportado mayor mortalidad en pacientes con LES⁷⁻⁹. Esto puede explicarse por el efecto de la misma enfermedad sobre el curso de la infección, como así también por los tratamientos recibi-

dos. En este contexto, el uso de glucocorticoides, algunos inmunosupresores y la alta actividad de la enfermedad se han relacionado con peor desenlace de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con LES¹⁰⁻¹¹. En contraposición, algunos polimorfismos de la vía del interferón (IFN) de tipo I presentes en pacientes con LES, asociados a mayores niveles circulantes de esta citoquina, se identificaron como factores protectores de mortalidad por COVID-19, reconociendo el rol del IFN en la respuesta inmune antiviral¹².

Sin embargo, hasta la fecha, no contamos con datos locales acerca de la evolución de la COVID-19 en pacientes con LES. Por esta razón, los objetivos de este estudio fueron describir las características de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con LES del registro SAR-COVID y establecer factores asociados a peor desenlace de la misma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y criterios de selección de pacientes

Para el estudio se recabaron datos de los pacientes con LES del registro SAR-COVID, el cual es nacional, multicéntrico, observacional y vo-

luntario, desarrollado por la Sociedad Argentina de Reumatología. Su diseño y características se publicaron previamente¹³. Se recolectaron los datos de pacientes con enfermedad reumática e infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) y/o serología positiva. Se consignaron datos sociodemográficos, características de la enfermedad, su actividad y tratamiento al momento de la infección, además de las características, sintomatología, evolución y complicaciones relacionadas con la COVID-19.

Para este trabajo se realizó un corte de los datos incluidos en la visita basal entre agosto de 2020 y febrero de 2022. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de LES según criterio del médico tratante. Se excluyeron aquellos que tenían diagnóstico concomitante de otra enfermedad reumática inmunomediada, a excepción del síndrome de Sjögren y síndrome antifosfolípido (SAF) (Figura 1).

Para establecer la severidad de la infección por SARS-CoV-2 se utilizó la escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud (EO-OMS) (Tabla 1)¹⁴. Se empleó el punto de corte ≥ 5 (hospitalización severa y/o muerte por COVID-19) como desenlace primario.

Consideraciones éticas

Este estudio lo aprobó un Comité de Ética independiente (Comité de Ética Dr. Claude Bernard-SARCOVID.20200526.16.PI, 8 de junio de 2020) y se realizó en concordancia con las guías de Buenas Prácticas Clínicas, el Consejo Internacional de Armonización y con los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki, la Ley 3301/09 y las guías del Comité de

Ética local. Todos los pacientes fueron debidamente informados y firmaron el correspondiente consentimiento informado previamente a su inclusión. Los datos personales fueron tratados según la normativa de la ley nacional de Protección de datos personales (Ley 25.326). Este estudio se encuentra registrado en *Clinical Trials* bajo el número de identificación NCT04568421.

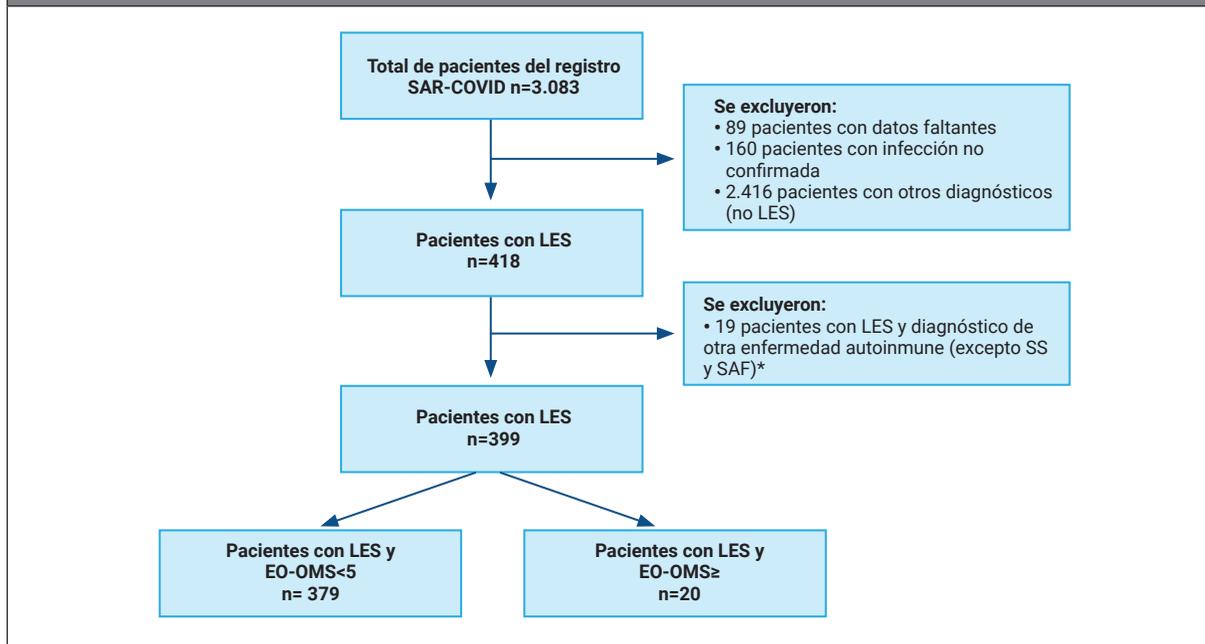
Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. La distribución de las variables continuas se evaluó con diagrama de caja, inspección visual del histograma y prueba de Shapiro-Wilk, y se expresaron en medianas y rango intercuartílico (RIC) o bien como medias con su correspondiente desvío estándar (DE) según correspondiera, y las categóricas en frecuencia y porcentaje.

Para establecer la asociación entre las diferentes variables sociodemográficas y clínicas y la hospitalización severa y/o muerte por COVID-19 (EO-OMS ≥ 5) se utilizaron la prueba de χ^2 , test exacto de Fisher, test T de Student, test de Mann Whitney U, ANOVA, según correspondiera. Finalmente, todas las variables que presentaron asociación con un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariado y aquellas que, según el criterio del investigador se consideraron relevantes, se incluyeron en modelos de regresión múltiple (*logit function* de enlace) utilizando como variable dependiente EO-OMS ≥ 5 . Posteriormente, se realizó la selección de variables con un método paso a paso.

Se consideró una $p < 0,05$ como significativa. Para los análisis se usó el programa R versión 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, USA).

Figura 1: Selección de pacientes con lupus eritematoso sistémico del registro SAR-COVID.



Diagnósticos concomitantes: 10 pacientes con artritis reumatoidea, 5 con esclerosis sistémica, 2 con miopatía inflamatoria, 1 con artritis idiopática juvenil, 1 con otras artritis inflamatorias.

LES: lupus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren; SAF: síndrome antifosfolípido; EO-OMS: escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud

Tabla 1: Escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud para valorar la severidad de la infección por SARS-CoV-2¹⁴.

Estado del paciente	Descripción	Puntaje
No infectado	Sin evidencia clínica o virológica de infección	0
Ambulatorio	Sin limitación de las actividades	1
	Con limitación de las actividades	2
Hospitalizado con enfermedad leve	Hospitalizado, sin oxigenoterapia	3
	Oxígeno por máscara o cánula nasal	4
Hospitalizado con enfermedad severa	Ventilación mecánica no invasiva o dispositivos de alto flujo	5
	Intubación o ventilación mecánica invasiva	6
	Ventilación + vasopresores, oxigenación por membrana extracorpórea	7
Muerte	Muerte	8

RESULTADOS

Se incluyeron 399 pacientes, el 93% de sexo femenino, con una edad media de 40,9 años (DE 12,2). La mitad era de etnia mestiza y la mayoría tenía cobertura de salud (obra social y/o prepaga). El 39,6% presentaba al menos una comorbilidad y fueron la hipertensión arterial y la obesidad las más frecuentes. Al momento de la infección, el 45,1% recibía glucocorticoides, el 72,7% hidroxiquina, el 30,8% inmunosu-

presores, incluyendo el 16,5% mofetil micofenolato/ácido micofenólico y el 13% azatioprina. Solo cuatro pacientes usaban rituximab y nueve belimumab (Tabla 2).

La infección por SARS-CoV-2 fue leve en la mayoría de los casos; el 77,8% cursó de manera ambulatoria (EO-OMS=1 y 2) y el 17,0% fue considerado hospitalizado leve (EO-OMS=3 y 4). El 2,3% tuvo curso severo (EO-OMS=5-7) y el 2,3% falleció debido a la COVID-19 (EO-OMS=8).

Los pacientes con peor evolución (EO-OMS ≥ 5) tenían, con mayor frecuencia, comorbilidades, particularmente hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y enfermedad cerebrovascular. Asimismo, presentaban mayor actividad de la enfermedad al momento de la infección, usaban glucocorticoides con mayor frecuencia y a mayores dosis. También tenían SAF concomitante con mayor frecuencia (Tabla 2).

En el 75,2% de los casos el diagnóstico se hizo por RT-PCR, en el 24,8% por serologías y en el pequeño grupo restante se emplearon ambos métodos. En la mayoría de los casos la infección se diagnosticó en el contexto de una consulta externa (55,1%) o en el departamento de urgencias (27,3%). El 58,6% reportó haber tenido contacto estrecho con un caso confirmado o sospechoso de infección por SARS-CoV-2, mientras que en el 34,6% el contagio fue considerado comunitario. En comparación con el resto de los pacientes, aquellos con COVID-19 hospitalizado severo o que murieron fueron diagnosticados con mayor frecuencia durante la hospitalización (50,0% vs. 6,1%; $p < 0,001$) y con menor frecuencia durante la consulta externa (20,0% vs. 57,0%; $p = 0,003$). Asimismo, se contagiaron con mayor frecuencia durante su estadía en un centro asistencial para pacientes con COVID-19 (25,0% vs. 2,1%; $p < 0,001$).

El 94,2% desarrolló síntomas de infección y los más frecuentes fueron: fiebre, cefalea y tos (Figura 2). El tiempo mediano de duración de los síntomas fue de 13,0 días (RIC 10.0-20.0), significativamente mayor en aquellos con COVID-19 hospitalizado severo o que murieron (27,5 días, RIC 23.0-40.0; $p < 0,001$). Además, estos últimos tuvieron fiebre (75,0% vs. 48,8%; $p = 0,04$),

tos (65,0% vs. 37,7%; $p = 0,028$) y disnea (60% vs. 14,5%; $p < 0,001$) con mayor frecuencia.

Durante la evolución, 88 (22,1%) pacientes fueron hospitalizados, la mayoría (44,3%) sin requerimiento de oxígeno. El 34,1% utilizó oxígeno por máscara o cánula nasal, mientras que el 2,3% y el 19,3% requirieron ventilación mecánica no invasiva e invasiva, respectivamente. Durante la internación, el 64,8% de los pacientes recibió al menos un tratamiento farmacológico para el manejo de la COVID-19, particularmente corticoides y anticoagulación (Tabla 3). Se reportaron 26 complicaciones durante la hospitalización: síndrome de distrés respiratorio del adulto (12; 3,0%) y sepsis o shock séptico (12; 3,0%) fueron los más frecuentes. Además, tres casos de tormenta de citoquinas y tres de miocarditis o insuficiencia cardíaca nueva. No hubo casos de trombosis venosa o arterial. Todas las complicaciones fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de pacientes con peor desenlace (EO-OMS ≥ 5) ($p > 0,05$ en todos los casos). Asimismo, se documentó un caso de brote de la enfermedad caracterizado por encefalitis y microangiopatía trombótica en el contexto de la infección.

En el análisis multivariado, ajustado para edad, sexo, etnia, nivel socioeconómico, educación, cobertura de salud, comorbilidades, enfermedades autoinmunes concomitantes, actividad de la enfermedad y drogas antirreumáticas al momento de la infección, la hipertensión arterial, el diagnóstico de SAF y el uso de glucocorticoides se asociaron a hospitalización severa y/o muerte por COVID-19 (EO-OMS ≥ 5) (Figura 3).

Tabla 2: Características de los pacientes con lupus eritematoso sistémico e infección por SARS-CoV-2 del registro SAR-COVID.				
	Total n=399	EO-OMS<5 n=379	EO-OMS≥5 n=20	p
Sexo femenino, n (%)	371 (93,0)	353 (93,1)	18 (90,0)	0,642
Edad (años), media (DE)	40,9 (12,2)	40,6 (11,9)	46,2 (16,5)	0,142
Etnia, n (%)				
Caucásica	150 (37,6)	142 (37,5)	8 (40,0)	0,350
Mestiza	205 (51,4)	197 (52,0)	8 (40,0)	
Otra	44 (11,0)	40 (10,6)	4 (20,0)	
Nivel socioeconómico, n (%)				
Alto/medio-alto	47 (12,5)	43 (12,0)	4 (22,2)	0,321
Medio	200 (53,2)	193 (53,9)	7 (38,9)	
Bajo/medio-bajo	129 (34,3)	122 (34,1)	7 (38,9)	
Educación (años), media (DE)	12,9 (3,6)	12,9 (3,6)	12,9 (4,8)	0,916
Cobertura médica, n (%)				
Obra social y/o prepaga	248 (62,2)	237 (62,5)	11 (55,0)	0,660
Pública	151 (37,8)	142 (37,5)	9 (45,0)	
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión arterial	158 (39,6)	144 (39,0)	14 (70,0)	0,012
Obesidad	70 (18,0)	59 (16,0)	11 (55,0)	<0,001
Enfermedad pulmonar	48 (12,4)	44 (11,9)	4 (21,1)	0,274
Enfermedad renal crónica	25 (6,4)	24 (6,5)	1 (5,3)	1,000
Cáncer	16 (4,1)	12 (3,3)	4 (21,1)	0,005
Diabetes mellitus	12 (3,1)	11 (3,0)	1 (5,3)	0,459
Enfermedad cerebrovascular	9 (2,3)	7 (1,9)	2 (10,5)	0,067
Enfermedad cardiovascular	6 (1,6)	3 (0,8)	3 (15,8)	0,002
	4 (1,0)	4 (1,9)	0 (0)	1
Hábito tabáquico, n (%)				
Actual	22 (6,2)	22 (6,4)	0 (0)	0,013
Pasado	58 (16,2)	51 (14,9)	7 (46,7)	
Tiempo de evolución del LES, mediana (RIC)	8,0 (4,0-14,0)	8,0 (4,0-13,0)	7,5 (2,8-16,5)	0,976
Enfermedad concomitante, n (%)				
Síndrome de Sjögren	10 (2,5)	10 (2,6)	0 (0)	1,000
Síndrome antifosfolípido	31 (7,8)	26 (6,9)	5 (25,0)	0,014
Actividad del LES, n (%)				
Remisión/baja actividad	302 (75,7)	293 (77,3)	9 (45,0)	0,004
Moderada/alta actividad	79 (19,8)	70 (18,5)	9 (45,0)	
Desconocido	18 (4,5)	16 (4,2)	2 (10,0)	
Dosis de glucocorticoides (dosis equivalente prednisona), n (%)				
0 mg/día	219 (54,9)	213 (56,2)	6 (30,0)	0,005
<10 mg/día	119 (29,8)	113 (29,8)	6 (30,0)	
≥10 mg/día	61 (15,3)	53 (14,0)	8 (40,0)	
FAME, n (%)				
Hidroxicloroquina	290 (72,7)	280 (73,9)	10 (50,0)	0,038
Mofetil micofenolato/ácido micofenólico	66 (16,5)	62 (16,4)	4 (20,0)	0,756
Azatioprina	52 (13)	49 (12,9)	3 (15,0)	0,734
Metotrexato	28 (7)	28 (7,4)	0 (0)	0,382
Leflunomida	3 (0,8)	3 (0,8)	0 (0)	1,000
Ciclofosfamida	3 (0,8)	3 (0,8)	0 (0)	1,000
Tacrolimus	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (5,0)	0,098
FAME biológicos, n (%)				
Rituximab	4 (1,0)	3 (0,8)	1 (5,0)	0,187
Belimumab	9 (2,3)	8 (2,1)	1 (5,0)	0,374

EO-OMS: escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud; n: número; DE: desvío estándar; Enf.: enfermedad; RIC: rango intercuartílico; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla 3: Tratamientos farmacológicos utilizados por los pacientes con lupus eritematoso sistémico que requirieron hospitalización durante el curso de la evolución de la COVID-19.

	Total n=88	EO-OMS<5 n=68	EO-OMS≥5 n=20	P
Tratamiento farmacológico, n (%)	57 (64,8)	37 (54,4)	20 (100)	<0,001
Dexametasona	42 (47,7)	25 (36,8)	17 (85,0)	<0,001
Glucocorticoides orales	11 (12,5)	8 (11,8)	3 (15,0)	0,707
Metilprednisolona	6 (6,8)	4 (5,9)	2 (10,0)	0,022
Anticoagulación	20 (22,7)	9 (13,2)	11 (55,0)	<0,001
Antimaláricos	6 (6,8)	3 (4,4)	3 (15,0)	0,128
Azitromicina	24 (27,3)	17 (25,0)	7 (35,0)	0,550
Oseltamivir	2 (2,3)	0 (0)	2 (10,0)	0,05
Lopinavir/ritonavir	1 (1,1)	0 (0)	1 (5,0)	0,227

EO-OMS: escala ordinal de la Organización Mundial de la salud; n: número.

Figura 2: Frecuencia de síntomas de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

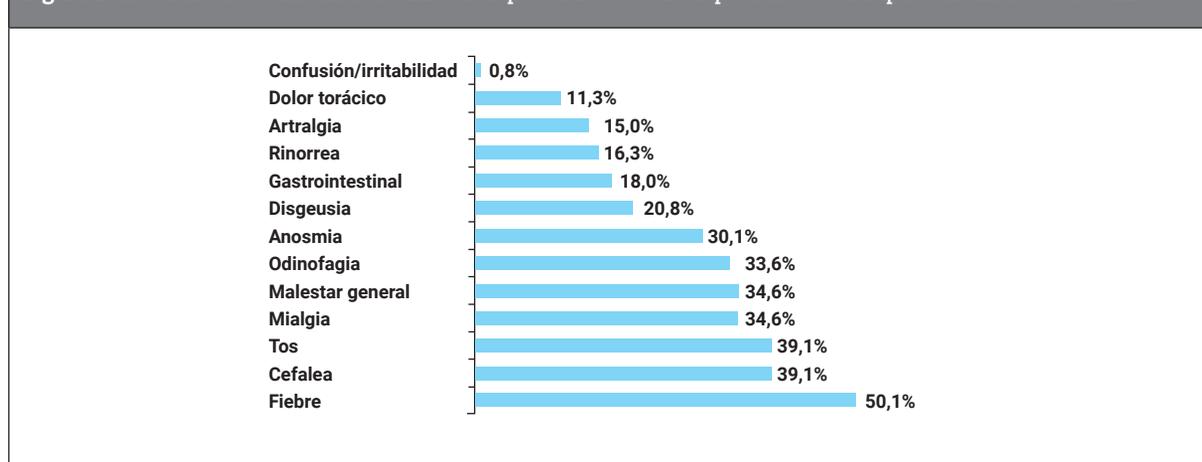
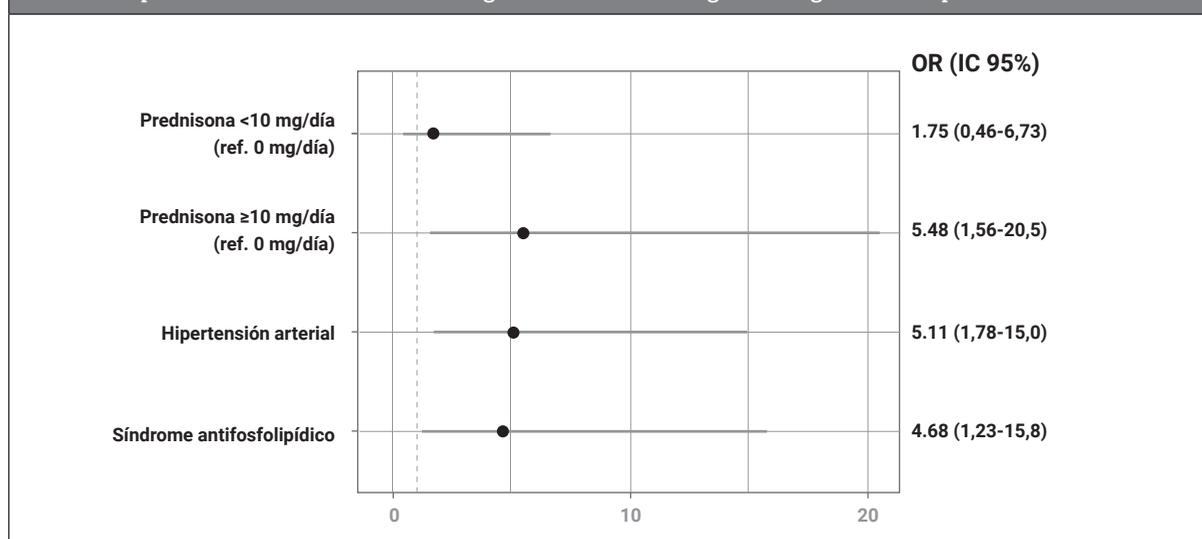


Figura 3: Factores asociados con COVID-19 hospitalizado severo y/o muerte (EO-OMS ≥5) en pacientes con lupus eritematoso sistémico del registro SAR-COVID. Regresión logística múltiple.



Ref: referencia; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con LES con infección por SARS-CoV-2 confirmada de Argentina, la mayoría reportó un curso sintomático y leve, presentando principalmente fiebre, tos y cefalea. Uno de cada cinco pacientes fue hospitalizado y 2,3% falleció a causa de la COVID-19. Asimismo, la hipertensión arterial, el diagnóstico de SAF y el uso de glucocorticoides se asociaron a hospitalización severa y/o muerte por COVID-19 (EO-OMS \geq 5).

De manera similar a nuestro estudio, la COVID-19 *Global Rheumatology Alliance* (GRA) reportó las características y el desenlace de la infección por SARS-CoV-2 de 1.606 pacientes con LES reclutados entre marzo de 2020 y junio de 2021¹⁰. En este caso, notificaron una frecuencia de hospitalización y muerte más elevada: 31,4% y 6,5% respectivamente. Estas diferencias pueden deberse a múltiples factores. En principio, los pacientes incluidos en nuestra cohorte eran más jóvenes (media 40,9 vs. 44,4 años), el uso de glucocorticoides fue menos frecuente (45,1% vs. 66,0%), al igual que el de los inmunosupresores y agentes biológicos y sintéticos dirigidos (30,3% vs. 37,1% y 3,3% vs. 11,5%, respectivamente), todos factores asociados al pronóstico de la COVID-19. Además, cabe destacar que en la cohorte de GRA 68 pacientes recibían rituximab, mientras que en la nuestra solo cuatro. Por otro lado, a diferencia de lo ocurrido en nuestra cohorte, casi el 40% de los pacientes incluidos presentó la infección antes de junio de 2020, período en el cual la información que se tenía acerca del virus y el manejo de la infección eran escasos, así como tampoco se contaba con estrategias terapéuticas válidas para pacientes infectados ni con vacunas, herramientas que demostraron mejorar el desenlace de la COVID-19¹⁵. Otro punto a tener en cuenta es que en la cohorte internacional se incluyeron pacientes de múltiples países de diferentes continentes, cuyas realidades socioeconómicas, acceso al sistema de salud y normativas dictadas durante la pandemia (como aislamiento, uso de barbijo y distanciamiento social que afectaron el curso de la infección por SARS-CoV-2) pudieron diferir de las nuestras y en parte explicar las diferencias en los resultados.

Comparando con datos regionales, en Brasil, en un trabajo en el que se estudió la evolución

de 319 pacientes con LES hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 durante 2020, el 41,4% ingresó a unidad de cuidados intensivos y el 39,5% falleció⁸. Cabe destacar que los pacientes incluidos presentaban COVID-19 más severa y que este trabajo se realizó durante la primera etapa de la pandemia, momento en el cual los conocimientos y las herramientas para el manejo de la infección, particularmente la severa, eran claramente insuficientes. En nuestro caso, incluso cuando evaluamos la mortalidad solo en aquellos pacientes hospitalizados que requirieron algún tipo de oxigenoterapia, la misma fue muy inferior (18,4%).

Similar a los hallazgos de nuestro estudio, múltiples autores identifican a los glucocorticoides como factor asociado a mayor severidad de la COVID-19 en pacientes con LES^{7,10}. En nuestro caso, el curso severo y/o muerte en aquellos que utilizaban dosis mayores o iguales a 10 mg de prednisona por día fueron cinco veces más frecuentes. Si bien sabemos que el uso de altas dosis de glucocorticoides es más frecuente en pacientes con mayor actividad de la enfermedad y que la misma constituye en sí misma un factor de mal pronóstico, dadas las características de este estudio no es posible estudiar la causalidad. En este contexto, un subanálisis del registro COVID-19 GRA demostró que en pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad reumática el efecto negativo sobre el desenlace de la COVID-19 disminuyó¹⁶. En nuestro análisis ajustado por la actividad del LES, la asociación se mantuvo. Resultados similares reportaron autores estadounidenses, donde el uso de glucocorticoides en este grupo se asoció a COVID-19 severa, definido como el requerimiento de ventilación mecánica y/o muerte, con un riesgo relativo de 4,8. Asimismo, encontraron asociación entre este fármaco y la hospitalización, admisión en unidad de cuidados intensivos y algunas complicaciones como insuficiencia renal aguda, tromboembolismo venoso y sepsis.

Si bien en el estudio realizado por COVID-19 GRA se identificó la asociación entre el uso de rituximab y algunos inmunosupresores, como micofenolato y ciclofosfamida, con un peor desenlace de la COVID-19¹⁰, en nuestro estudio no pudimos encontrar diferencias significativas. Esto probablemente se deba al pequeño número

ro de pacientes que usó estas drogas al momento de la infección y a que solo 20 presentaron el desenlace estudiado. De manera similar, la enfermedad renal crónica, uno de los principales factores de riesgo para COVID-19 severa^{10,17}, demostró asociación en el análisis univariado, pero no en el multivariado.

Otro punto interesante a destacar es que identificamos la asociación entre el diagnóstico de SAF concomitante y la COVID-19 severa y/o muerte, tanto en el análisis univariado como en el ajustado a diferentes variables sociodemográficas y clínicas. Desde nuestro conocimiento, ningún otro estudio en pacientes con LES analizó esta variable. Sin embargo, gran cantidad de trabajos muestra la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con infección por SARS-CoV-2¹⁸⁻²². En la mayoría de los casos se describe la detección de los mismos durante la internación y un curso transitorio, con mayor prevalencia en aquellos con una enfermedad más severa y la presencia de complicaciones, como síndrome de distrés respiratorio del adulto o falla respiratoria y renal¹⁸. Asimismo, los datos acerca de la relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y eventos trombóticos en el contexto de la COVID-19 son contradictorios²³⁻²⁷. Algunos autores sugieren que estos anticuerpos son distintos a los encontrados en el SAF y que solo constituyen un epifenómeno sin repercusión patológica^{25,28}. Sin embargo, cabe destacar que bajos niveles de la proteína $\beta 2$ glicoproteína 1, ya sea por déficit o por consumo, se han asociado previamente a mayor riesgo de insuficiencia respiratoria, sepsis y mortalidad en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos²⁹. También el anticoagulante lúpico fue reconocido como un factor de riesgo de muerte de causa no trombótica en pacientes con COVID-19³⁰. En este contexto, nuestro hallazgo resulta de importancia, ya que en vez de medir anticuerpos antifosfolípidos que podrían constituir un epifenómeno, consideramos a los pacientes con SAF establecido. Por último, la relación entre la COVID-19 severa y el SAF también se estudió a nivel genético. Alteraciones en el gen *timeless* y en otros genes asociados se describieron en ambas poblaciones de pacientes y podrían contribuir al desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos y trombo-sis en ellos³¹. Cabe agregar que ninguno de los

pacientes, independientemente del diagnóstico de SAF, presentó un evento trombótico. Sin embargo, en la mayoría de los casos los datos se recolectaron inmediatamente después de la infección y aún no contamos con la información de la visita de seguimiento estipulada al año para detectar eventos posteriores.

Nuestro estudio tiene limitaciones y fortalezas. En primer lugar, existe un sesgo de inclusión debido al diseño voluntario del registro. No obstante, destacamos que actualmente cerca del 15% de los miembros de la SAR contribuyó a la recopilación de datos y que todas las provincias del país están representadas. A su vez, en el contexto de las medidas de aislamiento dictadas durante la pandemia, es esperable la inclusión de pacientes con mayor acceso al sistema de salud que continuaron sus controles y aquellos con mayor repercusión sintomática de la infección por SARS-CoV-2, lo cual explica el escaso número de casos asintomáticos. En el mismo sentido, existe posiblemente un subregistro de casos fatales dado que no siempre el reumatólogo tratante toma conocimiento de estos casos. En segundo lugar, a pesar del trabajo del Comité de Control de Datos, podemos identificar un sesgo de recolección de datos porque, en algunos casos, la información se recabó de manera retrospectiva o por interrogatorio a familiares, pudiendo resultar en datos faltantes. Otro punto a remarcar es que muchos de estos casos se recolectaron durante el primer período de la pandemia, y como se sabe, el manejo de los pacientes se ha optimizado a medida que se obtuvo mayor información acerca de esta infección. En nuestra cohorte, el 44,3% fue hospitalizado sin oxigenoterapia. Por esta razón, empleamos desenlaces más robustos como el requerimiento de ventilación mecánica y muerte. En cuarto lugar, el bajo número de pacientes tratados con ciertas drogas inmunosupresoras y que tuvieron un desenlace desfavorable de la COVID-19 (EO-OMS ≥ 5) limitó el poder del estudio para encontrar diferencias significativas entre los grupos estudiados. Lamentablemente no contamos con datos acerca de la vacunación de los pacientes al momento de la infección, factor que podría haber modificado la severidad de la COVID-19. Sin embargo, cabe destacar que solo el 13,8% de las infecciones reportadas ocurrió después de junio de 2021, momento en el cual

se aprobó la vacunación en pacientes con enfermedades inmunomediadas. Además, no contamos con datos acerca del perfil de los anticuerpos de los pacientes y para este estudio solo se consideraron los datos recolectados durante la visita de inicio. Esperamos obtener los datos de seguimiento a la brevedad y ampliar los hallazgos. Por último, cabe destacar que esta es la cohorte más grande de pacientes con LES e infección por SARS-CoV-2 confirmada de nuestro país, con una amplia representatividad de todas las regiones y distribución acorde a la población argentina. Conocer datos locales y de pacientes de la vida real nos permitirá tomar decisiones fundadas en la evidencia científica y lograr un mejor manejo de nuestros pacientes en el contexto de la pandemia actual.

CONCLUSIONES

En esta cohorte de pacientes con LES con infección por SARS-CoV-2 confirmada, la mayoría cursó de manera sintomática, una quinta parte fue hospitalizada y un 5% requirió ventilación mecánica. La mortalidad fue cercana al 3%. El diagnóstico de SAF, tener hipertensión arterial y el uso de glucocorticoides se asociaron significativamente con mayor severidad de la COVID-19.

Agradecimientos

La UNISAR agradece a Leandro Cino por las tareas de gestión del registro y a todos los investigadores del registro SAR-COVID por su activa participación en el mismo.

Investigadores del registro SAR-COVID

Verónica Saurit, Yohana Tissera, Ida Elena Exeni, Roberto Miguel Baez, Ingrid Petkovic, Sofía Ornella, Cecilia Pisoni, Vanessa Castro Coello, Guillermo Berbotto, María J. Haye Salinas, Mariana Pera, Alvaro Andres Reyes Torres, Carla Gobbi, Carla G Alonso, Edson Velozo, María Julieta Gamba, Romina Tanten, María Severina, Dora Pereira, Marcos D Zelaya, Karina Cogo, Gelsomina Alle, Alba Paula, Romina Nieto, Cecilia Asnal, Micaela Cosatti, Juan Alejandro Albiero, Federico Nicolás Maldonado, Andrea Baños, Josefina Gallino Yanzi, Jaime Villafane, Rosa María Figueroa, Florencia Vivero, María de los Ángeles Correa, Hernán Maldonado Ficco, Aixa Lucia Mercé, María Marcela Schmid, María Alejandra Medina, Verónica Savio, María Alejandra Cusa, María Alicia Lázaro, Rodolfo Pérez Alamino, Santiago Eduardo

Agüero, Julieta Silvana Morbiducci, Noelia German, Nicolás Martín Lloves Schenone, Ivana Romina Rojas Tessel, Verónica Bellomio, Lorena Takashima, María de la Vega, María Isabel Quaglia, Fabián Risueño, Julia Scafati, Carlevaris Leandro, María Soledad Gálvez Elkin, Luciana González Lucero, Marina Laura Werner, Natalia Lili Cuchiaro, Gisela Pendon, Mercedes García, Luciana Casalla, Ana Bertoli, Carolina Aeschlimann, Eugenia Picco, Carla Matellan, María Elena Calvo, Gustavo Fabián Rodríguez Gil, Pablo Finucci Curi, Diana Marcela Castrillon, Mercedes Cecilia Córdoba, Malena Viola, Cristina Amitrano, Florencia Rodríguez, María Victoria Martire, Cecilia Romeo, Laura Raiti, Sebastián Moyano, Sandra Petruzzelli, Carla Maldini, Marianela Eliana Mauri, María Luz Martín, Boris Kisluk, Silvana Conti, María Victoria Borgia, Vanesa Cosentino, Leila Mariana Muñoz, Rosana Gallo, Jessica Luciana Tomas, Natalia Herscovich, Graciela Gómez, Leticia Ibáñez Zurlo, María Daniela Alonso, Elda Rossella Tralice, Mónica Patricia Díaz, María Natalia Tamborenea, Jonathan Eliseo Rebak, Tatiana Barbich, Sidney Soares de Souza, Susana Isabel Pineda, Gisela Subils, Dora Lía Vásquez, Andrea Belén Gómez Vara, Débora Guaglianone, Sabrina Porta, Emilio Buschiazzo, José Luis Velasco Zamora, Jonatan M. Mareco, Hernán Ariel Molina Merino, Pablo Maid, María Sol Castaños Menescardi, Cecilia Goizueta, Sabrina Solange De La Vega Fernández, Ana Carolina Ledesma, Natalia Morales, Elisa Novatti, María Eugenia Bedoya, Víctor Yohena, María Lourdes Mamani Ortega, Fernanda Guzzant.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(8):799-814.
2. Isnardi CA, Roberts K, Saurit V, Petkovic I, Báez RM, Quintana R, et al. Sociodemographic and clinical factors associated with poor COVID-19 outcomes in patients with rheumatic diseases: data from the SAR-COVID Registry. *Clin Rheumatol* 2022;1-16.
3. Izadi Z, Gianfrancesco MA, Schmajuk G, Jacobsohn L, Katz P, Rush S, et al. Environmental and societal factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic disease: an observational study. *Lancet Rheumatol* 2022;4(9):e603-e613.
4. Leveau CM. Variaciones espacio temporales de la mortalidad por COVID-19 en barrios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Argent Salud Pública* 2021;13(Supl 1):e27
5. Schönfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernández H, Gozal D, Pérez-Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: Results of 207079 cases from a national database. *PLoS One* 2021;16(2):e0246793.

6. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 2021;590(7844):140-145.
7. Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S, et al. Short term outcomes of COVID-19 in lupus. Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun* 2022;125:102730.
8. Bertoglio IM, Valim JML, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E, et al. Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: nationwide cross-sectional population sTudy of 252,119 patients. *ACR Open Rheumatol* 2021;3(11):804-811.
9. Mageau A, Papo T, Ruckly S, Strukov A, van Gysel D, Sacre K, et al. Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Ann Rheum Dis* 2022;81(4):569-574.
10. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, Izadi Z, Duarte-García A, Reátegui-Sokolova C, Clarke AE, et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis* 2022;81(7):970-978.
11. Cordtz R, Kristensen S, Dalgaard LPH, Westermann R, Duch K, Lindhardsen J, et al. Incidence of COVID-19 Hospitalisation in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Med* 2021;10(17):3842.
12. Nln I, Fernández-Ruiz R, Muskardin TLW, Paredes JL, Blazer AD, Tuminello S, et al. Interferon pathway lupus risk alleles modulate risk of death from acute COVID-19. *Transl Res* 2022;244:47-55.
13. Isnardi CA, Gómez G, Quintana R, Roberts K, Berbotto G, Báez RM, et al. Características epidemiológicas y desenlaces de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con patologías reumáticas: primer reporte del registro argentino SAR-COVID. *Rev Argent Reumatol* 2021;32(1):7-15.
14. World Health Organization (2020). COVID-19 therapeutic trial synopsis. Acceso: 26/10/22. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/covid19-therapeutic-trial-synopsis>.
15. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, Wells CR, Shoukat A, Singer BH, et al. The impact of vaccination on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreaks in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73(12):2257-2264.
16. Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL, Carmona L, Gianfrancesco M, Lawson-Tovey S, et al. Response to: Correspondence on factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry', by Mulhearn, et al. *Ann Rheum Dis* 2021;annrheumdis-2021-220134.
17. ERA-EDTA Council; ERACODA Working group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:87-94.
18. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. COVID-19 and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2022;21(12):103206.
19. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* (preprint) 2020:2020.06.15.20131607.
20. Lee A, Nahm CH, Lee JS, Lee MK, Lee KR. Assessment of antiphospholipid antibodies and calprotectin as biomarkers for discriminating mild from severe COVID-19. *J Clin Lab Anal* 2021;35(11):e24004.
21. Bnina AB, Dhia RB, Gnaba S, Annabi A, Chouchane S, Naija W, et al. Assessment of antiphospholipid antibodies profiles based on severity of COVID-19 pneumonia. *Pan Afr Med J* 2022;42:110.
22. Foret T, Dufrost V, Salomon Du Mont L, Costa P, Lefevre B, Lacolley P, Regnault V, Zuily S, Wahl D. Systematic review of antiphospholipid antibodies in COVID-19 patients: culprits or bystanders? *Curr Rheumatol Rep* 2021;23(8):65.
23. Gil-Etayo FJ, Garcinuno S, Lalueza A, Díaz-Simon R, García-Reyne A, Pleguezuelo DE, et al. Anti-phospholipid antibodies and COVID-19 thrombosis: a co-star, not a supporting actor. *Biomedicines* 2021 Jul 27;9(8):899.
24. Serrano M, Espinosa G, Lalueza A, Bravo-Gallego LY, Díaz-Simón R, Garcinuño S, et al. Beta-2-glycoprotein-I deficiency could precipitate an antiphospholipid syndrome-like prothrombotic situation in patients with coronavirus disease 2019. *ACR Open Rheumatol* 2021;3(4):267-276.
25. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C, et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol* 2020;11:584241.
26. Gazzaruso C, Mariani G, Ravetto C, Malinverni L, Tondelli E, Cerrone M, et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52(1):85-91.
27. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stépanian A, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res* 2020;195:74-76.
28. Castillo-Martínez D, Torres Z, Amezcua-Guerra LM, Pineda C. Are antiphospholipid antibodies just a common epiphenomenon or are they causative of immune-mediated coagulopathy in COVID-19? *Clin Rheumatol* 2021;40(7):3015-3019.
29. Schrijver IT, Kemperman H, Roest M, Kesecioglu J, de Lange DW. Beta-2-glycoprotein I as a biomarker for sepsis in critically ill patients in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2020;24(1):341.
30. Constans M, Santiago R, Jiménez L, Motllo C, López R, Trapé J, et al. Lupus anticoagulant is an independent risk factor for non-thrombotic in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Thromb Res* 2021;208:99-105.
31. Zhang W, Di L, Liu Z, Sun Q, Wu Y, Wang N, Jin M, Gao L, Zhang M. Timeless is a key gene mediating thrombogenesis in COVID-19 and antiphospholipid syndrome. *Sci Rep* 2022 Oct;12(1):17248.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Debut con actividad leve del lupus eritematoso sistémico y su evolución

Systemic lupus erythematosus debut with mild activity and its evolution

Jessica Luciana Tomas, Constanza Arguissain, Yamila Tolcachier, Julieta Morbiducci, Anastasia Secco

RESUMEN

Sección de Reumatología, Hospital Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Objetivos: evaluar si los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) al momento del diagnóstico con baja actividad de la enfermedad presentaron un curso más benigno de la enfermedad vs. aquellos que tuvieron actividad moderada/severa.

Materiales y métodos: estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva. Se revisaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES según criterios del American College of Rheumatology (ACR 1982/1997), del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC 2012) o del ACR/European League Against Rheumatism (EULAR 2019), con un seguimiento mínimo de un año, que acudieron a la Sección de Reumatología del Hospital Rivadavia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; actividad de la enfermedad; índice de daño; brote.

Resultados: se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de LES, de los cuales el 44% presentaba actividad leve, mientras que el 56% tenía actividad moderada o severa al diagnóstico. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la cantidad de brotes a lo largo de la evolución de la enfermedad (mediana del grupo con actividad leve 0 [RIC 0-1] vs. mediana del grupo actividad moderada o severa 1 [RIC 1-2]; $p < 0,01$). Se detectó un menor compromiso de órganos durante la evolución de la enfermedad en aquellos con actividad basal leve en comparación con actividad basal moderada/severa, con diferencias estadísticamente significativas en el compromiso renal (15,91% vs. 55,36%; $p < 0,01$).

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (199-204)

Conclusiones: los pacientes con actividad basal baja tuvieron un curso más benigno de la enfermedad y una menor cantidad de brotes severos, en comparación con quienes presentaron actividad moderada/severa al inicio de la enfermedad.

ABSTRACT

Contacto de la autora: Jessica Luciana Tomas

E-mail: luciana.tomas91@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 30/08/22

Fecha de trabajo aceptado: 08/12/22

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

Key words: systemic lupus erythematosus; disease activity; damage index; flare.

Objectives: to assess whether patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and low disease activity at the time of diagnosis have a more benign course of the disease vs those who have moderate/severe activity at the time of diagnosis.

Materials and methods: observational, analytical, retrospective cohort study. Clinical records of patients diagnosed with SLE according to ACR 1982/1997 Criteria, SLICC 2012 or ACR/EULAR 2019, who attended the Rheumatology Section of Rivadavia hospital in CABA, Argentina, were reviewed.

Results: a total of 100 patients diagnosed with SLE were included, of which 44% had mild activity, while the remaining 56% had moderate or severe activity at diagnosis. Statistically significant differences were observed between the group that had mild baseline activity vs the group that presented moderate/severe baseline activity, with the first group presenting fewer flares throughout the course of the disease (median of the first group 0 [IQR 0-1] vs median of the second, 1 [IQR 1-2]; $p < 0.01$). Less organ involvement was observed throughout the course of the disease in those with mild baseline activity compared with moderate/severe baseline activity, with statistically significant differences in renal involvement (15.91% versus 55.36%; $p < 0.01$).

Conclusions: patients with low baseline activity had a more benign disease course, presenting fewer severe flares compared to patients who presented moderate to severe activity at disease onset.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y crónica, caracterizada por daño multiorgánico, patrón de remisión y brotes, y con un aumento de la mortalidad en comparación con la población general. La mortalidad por LES depende de factores epidemiológicos, sociodemográficos, genéticos y clínicos, entre otros¹.

El LES es una enfermedad difícil de tratar por sus heterogéneas características. El tratamiento tiene como objetivo controlar la actividad de la enfermedad y prevenir daños. El daño refleja la pérdida acumulada e irreversible de la función de órganos debido a la enfermedad en sí o a su tratamiento. Por lo tanto, los médicos tratantes deben ofrecer a los pacientes las mejores opciones de tratamiento que equilibren el riesgo de los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora, con el control eficiente de la enfermedad a fin de evitar el daño orgánico irreversible. Si bien las estrategias de tratamiento y los fármacos actuales para el LES favorecen una disminución de las tasas de mortalidad en general, estas aún son inaceptablemente altas en comparación con la población general², y muchos pacientes tienen una enfermedad activa en curso a pesar del esquema terapéutico instaurado³.

La nefritis lúpica y el lupus neuropsiquiátri-

co son las principales manifestaciones asociadas a un aumento de la mortalidad. La infección bacteriana aún es una causa importante de muerte, y la mortalidad cardiovascular es casi el doble en comparación con personas sanas de igual edad y sexo. Características como el retraso en el diagnóstico mayor a un año, la afectación renal, el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure (SLEDAI) elevado y la afectación orgánica grave pueden ser predictores de mortalidad¹. Los brotes se han asociado con más hospitalizaciones⁴ y acumulación de daño^{5,6}, incluso con mayores costos^{8,9} y una menor calidad de vida vinculada con la salud^{10,11}.

Se reconoce que el control de la actividad de la enfermedad para muchos pacientes es subóptimo; solo un pequeño porcentaje logra una remisión a largo plazo que se mantiene con el tratamiento habitual¹²⁻¹⁶.

Si bien existen diversos estudios que evalúan factores de riesgo para brote vs. remisión y otros sobre la persistencia de la actividad de la enfermedad en el tiempo, no se encontró bibliografía específica sobre aquellos pacientes con actividad leve de la enfermedad al momento del diagnóstico y su evolución a lo largo del tiempo. Es por ello que nos propusimos describir la distribución de los niveles de actividad al

momento del diagnóstico del LES, y evaluar si los pacientes con una enfermedad leve al momento del diagnóstico tienen un curso de la enfermedad más benigno y con menor daño acumulado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES según los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR 1982, revisados 1997) o del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC 2012) o del *ACR/European League Against Rheumatism* (EULAR 2019), que acudieron a la Sección de Reumatología del Hospital Rivadavia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

La revisión de historias clínicas se realizó entre agosto y octubre de 2021. Se excluyeron todos los pacientes con otra enfermedad reumática o crónica autoinmune, excepto aquellos con síndrome de Sjögren y síndrome antifosfolípídico. La actividad basal se evaluó mediante el índice SLEDAI, el curso de la enfermedad se midió por el *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Erythematosus Lupus Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI) *flare index* y el daño se calculó con el índice de daño SLICC y el SLICC/ACR SDI. Se realizó la búsqueda y lectura de las historias clínicas para la recolección de datos de cada paciente y una vez obtenida toda la información, se volcó en forma codificada en una planilla Excel y luego se transfirió al programa estadístico STATA para su análisis.

Las variables continuas se expresaron como media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas se expresaron como proporciones. Para la comparación de las variables continuas entre grupos se usó la prueba t de Student o de Mann Whitney, según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas se analizaron mediante χ^2 o test exacto de Fisher, según la tabla esperada de distribución de frecuencias.

Este estudio se realizó de acuerdo con las guías de buena prácticas clínicas (*Good Clinical Practice*, GCP), definidas en la *International Conference on Harmonisation* (ICH) y según 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

su confidencialidad acorde a la Ley de Protección de Datos Personales N° 25326/2000.

RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de LES. Las características sociodemográficas de la población se detallan en la Tabla 1.

El 93% de los pacientes pertenecía al sexo femenino; la mediana del tiempo de evolución de la enfermedad al momento de la evaluación basal fue de 12 meses (RIC 5-48) y la mediana del tiempo de seguimiento de la enfermedad fue de 3 años (RIC 2-6).

En relación con las manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad, se destacó el compromiso cutáneo en el 94% de los pacientes, junto con el compromiso musculoesquelético y el constitucional presentes en el 87 y 85% de los casos respectivamente. El compromiso hematológico se observó en el 48% de los pacientes, el renal en el 38% y el pulmonar en el 26%.

El 80% de los pacientes estudiados presentó alguna vez un brote. De aquellos que tuvieron un brote leve a moderado, el 98% solo lo manifestó una vez durante la evolución de la enfermedad y un 2% en dos ocasiones. En cuanto a los pacientes que registraron brotes severos, el 75% lo tuvo una vez y el 25% restante tres o cuatro veces.

El 44% de los pacientes presentaba actividad basal leve, mientras que el 56% tenía actividad basal moderada o severa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas entre los pacientes con actividad basal leve vs. actividad basal moderada/severa en sexo, edad, tiempo de seguimiento, tiempo de evolución de la enfermedad al diagnóstico, ocupación, ni nivel educativo (Tabla 2).

Para el caso particular de quienes presentaron brotes severos, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que tuvo una actividad basal leve vs. el grupo que tuvo actividad basal moderada a severa, presentando menor cantidad de brotes el primero de ellos a lo largo de la evolución de la enfermedad (mediana del primer grupo 0 [RIC 0-1] vs. mediana del segundo grupo 1 [RIC 1-2]; $p < 0,01$).

A su vez, en la Tabla 3 se muestra la distribución de los compromisos orgánicos. Se observó menor compromiso renal a lo largo de la evolución de la enfermedad cuando la actividad basal fue leve en comparación con la actividad basal

moderada/severa, con diferencias estadísticamente significativas (15,91% vs. 55,36%; $p < 0,01$).

Durante el seguimiento se utilizó tratamiento con inmunosupresores con una frecuencia estadísticamente menor en los pacientes con actividad basal baja vs. aquellos con actividad basal moderada o alta (59,09% vs. 78,57%; $p = 0,035$). Respecto del tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ), lo recibió el 84,1% de los pacientes del primer grupo vs. el 80,4% del segundo.

Aquellos pacientes con SLEDAI basal leve presentaron una media de uso de corticoides acumulados de 8.190 mg/dosis total vs. 11.190 mg/dosis total que recibieron los pacientes del grupo con SLEDAI basal moderado/severo, sin

diferencias estadísticamente significativas. El uso de glucocorticoides en los pacientes descendió del 84,09% ($n = 37$) en la primera consulta al 43,18% ($n = 19$) en el último control en pacientes con baja actividad de la enfermedad basal, y del 82,14% ($n = 46$) al 62,5% ($n = 35$) en el grupo de moderada/alta actividad basal.

En relación al índice de daño SLICC, el 68% de los pacientes no presentó daño acumulado por LES. De aquellos que lo manifestaron, el 30% tenía actividad basal leve, con un rango de entre 0 a 3 y una mediana de 0 (RIC 0-0), mientras que el 70% restante tenía actividad basal moderada/severa, con un rango de entre 0 a 5 y una mediana de 0 (RIC 0-1), siendo la más frecuente la osteoporosis.

Tabla 1: Características sociodemográficas.

Características	n=100
Sexo femenino, n (%)	93 (93%)
Edad al momento de la evaluación, media (\pm DE)	32,28 (\pm 11,87)
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses al momento de la evaluación basal, mediana (RIC)	12 (5-48)
Tiempo de seguimiento en años, mediana (RIC)	3 (2-6)
Educación primaria completa o más, n (%)	95 (95%)
Desempleados, n (%)	39 (39%)
Baja actividad basal, n (%)	44 (44%)
Moderada o severa actividad basal, n (%)	56 (56%)

DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2: Características sociodemográficas en cada grupo.

Características sociodemográficas	Baja actividad	Moderada o severa actividad
Sexo femenino, n (%)	40 (90,91%)	53 (94,64)
Edad, mediana (RIC)	33,5 (21-45,5)	29 (23-28)
Tiempo de seguimiento en años, mediana (RIC)	4 (2-7,5)	3 (1-6)
Tiempo de evolución de la enfermedad al diagnóstico, mediana (RIC)	12 (5-30)	12 (5,5-72)
Desempleados, n (%)	18 (40,91%)	21 (37,50%)
Educación primaria completa o más, n (%)	41 (93,35%)	55 (98,21%)

RIC: rango intercuartílico.

Tabla 3: Distribución de los compromisos orgánicos.

Compromisos orgánicos	Baja actividad n=44	Moderada o severa actividad n=56	Valor p
Hematológicos, n (%)	23 (52,27%)	25 (44,64%)	0,448
Renal, n (%)	7 (15,91%)	31 (55,36%)	0,000
Cutáneo, n (%)	44 (100%)	52 (92,86%)	0,094
Musculoesquelético, n (%)	40 (90,91%)	47 (83,93%)	0,234
Constitucional, n (%)	40 (90,91%)	45 (80,36%)	0,117
Sistema nervioso central, n (%)	5 (11,36%)	10 (17,86%)	0,270
Gastrointestinal, n (%)	1 (2,27%)	1 (1,79%)	0,689
Pulmonar, n (%)	12 (27,27%)	14 (25%)	0,797
Cardíaco, n (%)	4 (9,09%)	5 (8,93%)	0,622

DISCUSIÓN

La persistencia de la actividad de la enfermedad en el tiempo puede terminar en remisión, sin estar exenta de exacerbaciones y acumulación de daño. Esto sugiere la necesidad de un seguimiento personalizado del paciente y enfoques terapéuticos que apunten a una inmunosupresión eficaz. No se encontró bibliografía específica sobre aquellos pacientes con actividad basal leve de la enfermedad al momento del diagnóstico y su evolución a lo largo del tiempo.

Dentro de la bibliografía relevada, Chambers et al. (2009) publicaron un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas con el objetivo de estudiar la acumulación de daño y la mortalidad en pacientes británicos con LES bajo seguimiento durante más de 10 años¹⁶. El mismo incluyó 232 pacientes de los cuales el 90% no presentaba daño en el primer año posterior al diagnóstico; sin embargo, para el décimo año, el 50% había acumulado algún tipo de daño.

Nossent et al. (2010) difundieron un estudio prospectivo multicéntrico con el fin de describir el curso temprano de la enfermedad y la acumulación de daño¹⁷. Describieron una cohorte inicial de 200 pacientes con LES de 14 centros europeos seguidos hasta 5 años: el 42% de los pacientes acumuló algún daño durante el período de observación, y la mayor acumulación ocurrió en los dos primeros años. En nuestro estudio, observamos un bajo porcentaje de pacientes que presentó daño, el cual fue más frecuente en el grupo con actividad basal moderada/severa.

Ugarte-Gil et al. publicaron un estudio prospectivo que tuvo como objetivo determinar los predictores de remisión y estado de baja actividad de la enfermedad (*low disease activity state*, LDAS) en LES¹⁸⁻¹⁹. La ausencia de afectación mucocutánea, renal y hematológica, el uso de fármacos inmunosupresores y una menor actividad de la enfermedad al inicio de esta, fueron predictivos de remisión en pacientes con LES. En correlación con nuestro estudio, podemos mencionar que aquellos pacientes que presentaron actividad basal leve, tuvieron menos brotes en el tiempo y un curso más benigno de la enfermedad.

En una cohorte española Pego-Reigosa et al.³ informaron que el 15% de 3.568 pacientes tenía enfermedad activa (según la definición del SLEDAI ≥ 6) después de una media de 8 años de enfermedad, y más del 50% tomaba prednisona.

Esta alta frecuencia de uso de corticoides sugiere que se requiere inmunosupresión continua y sostenida para mantener un nivel bajo de actividad de la enfermedad²¹. En el caso particular de nuestro estudio, si bien descendió el empleo de glucocorticoides en la última consulta con respecto a la basal, el 43,18% de los pacientes con actividad basal leve continuaba recibiendo en su plan terapéutico. Esto apunta a que, a pesar de los avances, aún resulta dificultoso implementar estrategias y tratamientos eficientes para alcanzar una baja actividad sostenida de la enfermedad o la remisión, resultando en una acumulación de daño a lo largo del tiempo.

En cuanto al tratamiento, la HCQ es un fármaco ampliamente utilizado en LES. La terapia con HCQ reduce la actividad, la acumulación de daño orgánico, el riesgo de infecciones y trombosis, mejora el perfil cardiometabólico, contribuye a inducir la remisión de la nefritis lúpica, ahorra el uso de esteroides y aumenta las tasas de supervivencia²²⁻²⁵. En esta población se observó un amplio uso de HCQ, que fue similar en ambos grupos.

Según los hallazgos del presente trabajo, resaltamos la importancia de realizar seguimientos periódicos por sus implicancias pronósticas y terapéuticas dado que, si bien los pacientes con actividad inicial severa de la enfermedad tuvieron un mayor número de brotes en el tiempo, también aquellos con actividad leve basal presentaron al menos un caso de brote durante el seguimiento.

Al ser nuestro estudio de cohorte retrospectiva, se presentaron algunas limitaciones como: la ausencia de registros de ciertos datos en las historias clínicas, su característica de ser monocéntrico (lo que dio lugar a sesgo de selección) y que el tiempo de seguimiento fue relativamente corto. Tal como mencionamos al comienzo, no se dispone de bibliografía específica sobre aquellos pacientes con actividad leve de la enfermedad al momento del diagnóstico y su evolución a lo largo del tiempo, por ello parece oportuna la necesidad de continuar investigando acerca de este tópico y consideramos que nuestro trabajo aporta información valiosa para ampliar el conocimiento al respecto.

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos podemos mencionar que los pacientes con LES en baja ac-

tividad de la enfermedad en la consulta basal tuvieron un curso más benigno de la enfermedad, y presentaron una menor cantidad de brotes severos y un menor uso de inmunosupresores en comparación con quienes tuvieron moderada a alta actividad al inicio de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Review of Clinical Immunology* 2018;14(12):1043-1053. doi:10.1080/1744666X.2018.1538789.
- Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012;14 Suppl 4:S4.
- Pego-Reigosa JM, Rua-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, et al; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:720-9.
- Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, the CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus. Characteristics and predictors of outcome. *Lupus* 2003;12:672-676.
- Bandeira M, Buratti S, Bartoli M, et al. Relationship between damage accrual, disease flares and cumulative drug therapies in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:515-520.
- Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus. Data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1019-1023.
- Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, Klaghofer R, Isenberg DA. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. A 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1039-1044.
- Narayanan S, Wilson K, Ogelsby A, Juneau P, Durden E. Economic burden of systemic lupus erythematosus flares and comorbidities in a commercially insured population in the United States. *J Occup Environ Med* 2013;55:1262-1270.
- Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Lee KK, Li EK. The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1159-1167.
- Zhu TY, Tam LS, Lee VW, Lee KK, Li EK. Relationship between flare and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:568-573.
- Pollard C, Hartz S, Leage SL, Paget MA, Cook J, Enstone A. Elicitation of health state utilities associated with varying severities of flares in systemic lupus erythematosus. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:66.
- Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, Papneja A, Gladman DD. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:1808-16.
- Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med* 2014;43:167-80.
- Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH, Venuturupalli SR. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(9):522-33.
- Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:264-72.
- Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:673-5.
- Nossent J, Kiss E, Rozman B, Pokorny G, Vlachoyiannopoulos P, Olesinska M, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:949-56.
- Urowits MB, Gladman DD, Ibáñez D, Fortin PR, Bae SC, Gordon C, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care & Research* 2012;64(1):132-137. Doi: 10.1002/acr.20648.
- Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, Gómez-Puerta JA, Catoggio LJ, et al. Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic, multinational latin american cohort. *The Journal of Rheumatology* 2019;46:10. doi:10.3899/jrheum.180433.
- Peschken CA, Wang Y, Abrahamowicz M, Pope J, Silverman E, Sayani A, Iczkowitz S, et al. Persistent disease activity remains a burden for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2019;46(2):166-175. doi: 10.3899/jrheum.171454.
- Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20:160-74.
- Herman SM, Shin MH, Holbrook A, Rosenthal D. The role of antimalarials in the exacerbation of psoriasis: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:249-57.
- Stelton CR, Connors DB, Walia SS, Walia HS. Hydroxychloroquine retinopathy: characteristic presentation with review of screening. *Clin Rheumatol* 2013;32:895-8.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-8.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Frecuencia de comorbilidades en pacientes con artritis psoriásica y evaluación de la adherencia de los médicos a las recomendaciones de tratamiento de las Guías GRAPPA 2015

Frequency of comorbidities in patients with psoriatic arthritis and evaluation of the adherence of physicians to the treatment recommendations of the GRAPPA 2015 Guidelines

María Agustina Alfaro, Carolina Ayelén Isnardi, Emilce Edith Schneeberger, Brian Manases Roldán, Tatiana Barbich, Virginia Carrizo Abarza, María Gisela Crespo Rocha, Luis Osvaldo Cerda, Gustavo Citera

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

Palabras clave: comorbilidades;
Rheumatic Disease Comorbidity Index;
guías GRAPPA; artritis psoriásica.

Revista Argentina de Reumatología
2022; Vol. 33 (205-214)

RESUMEN

Introducción: los pacientes con artritis psoriásica (APs) presentan más comorbilidades. Las guías del *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) establecen lineamientos para los tratamientos de acuerdo a ellas.

Objetivos: describir la prevalencia de comorbilidades en pacientes con APs según el *Rheumatic Disease Comorbidity Index* (RDCI), analizar el efecto sobre la enfermedad y estudiar la adherencia a las guías GRAPPA.

Materiales y métodos: estudio observacional. Se incluyeron pacientes con APs de la cohorte RAPSODIA. Se reportaron características sociodemográficas y clínicas. Las comorbilidades se valoraron por RDCI. Se estudiaron variables asociadas a RDCI ≥ 1 mediante análisis multivariado. Se analizó el cumplimiento de las recomendaciones de tratamiento en relación a las comorbilidades según las guías GRAPPA.

Resultados: se incluyeron 170 pacientes. El 67,6% presentó al menos una comorbilidad (RDCI ≥ 1); estos eran de mayor edad (X 57,3 \pm 12,7 años vs. 48,2 \pm 13,2 años; $p < 0,0001$), presentaban más sobrepeso u obesidad (84,3% vs. 67,3%; $p = 0,011$) y peor calidad de vida (PsAQoL X 7,6 \pm 6,6 vs. 5,2 \pm 6; $p = 0,025$). El análisis multivariado evidenció asociación de la edad y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con RDCI ≥ 1 . Contrariamente a las recomendaciones de GRAPPA, el 70% de los pacientes con cardiopatía utilizaba AINEs, y la mitad de aquellos con enfermedades hepáticas o renales tomaba AINEs o metotrexato.

Conclusiones: la prevalencia de comorbilidades en los pacientes con APs es alta. En algunos casos no se cumplían las recomendaciones de tratamiento en relación a las comorbilidades.

ABSTRACT

Contacto de autor: Gustavo Citera
E-mail: psicofisica.gustavocitera@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 07/07/22
Fecha de trabajo aceptado: 17/12/22

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

Key words: comorbidities; Rheumatic Disease Comorbidity Index; GRAPPA guidelines, psoriatic arthritis.

Introduction: comorbidities are common in patients with psoriatic arthritis (PsA). The GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) guidelines strengthen the choice of treatments according to them.

Objectives: to describe the prevalence of comorbidities in patients with psoriatic arthritis according to Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI) and to analyze the influence of them on disease activity, functional capacity and quality life and to assess adherence to GRAPPA 2015 treatment recommendations according to the presence of comorbidities.

Materials and methods: Adult patients with PsA (CASPAR criteria) from the RAP-SODIA cohort were included. Sociodemographic and clinical characteristics, disease activity and current treatment were recorded. Comorbidities were assessed by the RDCI. Variables associated with RDCI \geq 1 were studied by multivariate analysis. Adherence to treatment recommendations in relation to the reported comorbidities was analyzed according to the 2015 GRAPPA guidelines.

Results: a total of 170 patients were included. Patients with RDCI \geq 1 were reported by 67.6%. These patients were older (57 ± 13 years vs 48 ± 13 years, $p<0.0001$), had a higher frequency of overweight or obesity (84.3% vs 67.3%, $p=0.011$), and had a poorer quality of life (PsAQoL 7.6 ± 6.6 vs 5.2 ± 6 , $p=0.025$). The multivariate analysis showed an association between age and the use of NSAIDs with RDCI \geq 1. Contrary to GRAPPA recommendations, 70% of patients with heart disease were using NSAIDs. Moreover, about half of those with hepatic or kidney disease took NSAIDs or methotrexate.

Conclusions: most patients with PsA presented at least one comorbidity. GRAPPA recommendations were not followed in a considerable number of patients.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad reumatológica presentan un mayor riesgo de morbimortalidad lo que contribuye a una peor evolución de la enfermedad de base y un deterioro en la calidad de vida¹⁻³. La prevalencia de comorbilidades en los pacientes con artritis psoriásica (APs) es mayor en comparación con la población general⁴⁻⁶. Datos locales sugieren que el 86,6% presenta al menos una comorbilidad y las más frecuentes son: enfermedad cardiovascular, tabaquismo, sobrepeso y obesidad⁷.

En este contexto y considerando el impacto que las comorbilidades ejercen sobre la evolución de la enfermedad reumatológica, la sobrevida de los tratamientos, la capacidad funcional y la calidad de vida de quienes las padecen, es necesario estandarizar y aplicar herramientas específicas para medir la carga de las mismas^{8,9}. En la actualidad disponemos de múltiples índices que evalúan la presencia de comorbilidades y el impacto que generan en la calidad de vida y en la salud de manera global^{10,11}. Los más utilizados son el índice de comorbilidad de Charlson (ICC)¹⁰ y el Elixhauser puntuación de comorbili-

dad (ECS)¹¹. Recientemente se ha implementado el uso del Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI), un índice de comorbilidades adecuado para pacientes con enfermedades reumatológicas^{12,13} que evalúa la presencia de alteraciones pulmonares, cerebro cardiovasculares (infarto agudo de miocardio -IAM-, hipertensión, accidente cerebrovascular y otras afecciones cardiovasculares), gastrointestinales (úlceras y otros problemas gástricos), fracturas (vertebral, de cadera o pierna en mayores de 50 años), depresión, diabetes mellitus (DM) y cáncer.

El RDCI se aplicó previamente para estudiar una población de pacientes con APs y se encontró que la proporción de personas con RDCI \geq 1 era significativamente más alta en este grupo en comparación con la población general. Además, se observó que aquellos que presentaban al menos una comorbilidad, habían recibido más prescripciones para cualquier tipo de analgésico que quienes no tenían comorbilidad, incluyendo opioides¹⁴.

La identificación de las comorbilidades es fundamental para el manejo y el tratamiento óptimo de todo paciente con APs. Varios grupos

de expertos desarrollaron recomendaciones para el manejo terapéutico contemplando la presencia de las mismas. En las guías del *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis* (GRAPPA 2015) se identificaron las comorbilidades y manifestaciones extra musculoesqueléticas más frecuentes en este grupo de pacientes, como enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad, síndrome metabólico y DM, entre otras. El grupo GRAPPA realizó consideraciones basadas en la evidencia disponible para el tratamiento de pacientes con APs que padecen estas comorbilidades de manera concomitante¹⁵. Si bien estas recomendaciones son ampliamente aceptadas, se desconoce su aplicación en la vida real.

Por este motivo, los objetivos de este estudio fueron: describir la prevalencia de comorbilidades en pacientes con APs utilizando el RDCI, analizar el efecto de las mismas sobre la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional y la calidad de vida de los mismos, y su asociación con diferentes factores sociodemográficos y clínicos; además estudiar la adherencia en nuestro centro a las recomendaciones de tratamiento de las guías GRAPPA 2015 en relación con la presencia de comorbilidades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal, en el cual se incluyeron pacientes de ambos sexos, ≥ 18 años de edad, con diagnóstico de APs según la *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR)¹⁶, incluidos en la cohorte de seguimiento longitudinal del Registro de Artritis Psoriásica del IReP Argentina (RAPSODIA). Es un registro digital de visitas anuales de pacientes con APs creado en 2011.

Se consignaron datos sociodemográficos (sexo y edad), peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Se evaluaron las características de la enfermedad, incluyendo tiempo de evolución, demora diagnóstica, tipo de APs (periférica pura, axial pura, mixta) y tratamientos instaurados. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se evaluó como variable categórica según la presencia o ausencia de consumo de alguno de ellos. Se estudió la actividad de la enfermedad a través del dolor, fatiga y evaluación global de la patología según el paciente y el médico por medio de la escala visual nu-

mérica (EVN) (0-10 cm). Se valoró la presencia, intensidad (EVN 0-10 cm) y duración (minutos) de rigidez matinal. Se determinó el recuento de 66/68 articulaciones tumefactas y dolorosas, presencia de dactilitis y entesitis por medio del *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASES)¹⁷. Se registraron los valores de eritrosedimentación (ERS; mm/h) y proteína C reactiva (PCR; mg%). La psoriasis cutánea se valoró por medio del *Body Surface Area* (BSA)¹⁸ y se constató la presencia de psoriasis ungueal mediante el *Psoriasis Nail Severity Score* (PNSS)^{19,20}. Se administraron los autocuestionarios para valorar la capacidad funcional usando el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ-A)^{21,22}, y la calidad de vida a través del *Psoriatic Arthritis Quality of Life* (PsAQoL)²³ y el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)²⁴. Se calcularon los índices compuestos *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA)²⁵ y *DAPSA-ERS*²⁶ para valorar la actividad de la enfermedad y el cumplimiento de los criterios del *Minimal Disease Activity* (MDA)²⁷.

La presencia de comorbilidades se registró mediante el RDCI^{12,13}. Este score evalúa las alteraciones pulmonares, cerebro cardiovasculares (IAM, hipertensión, accidente cerebrovascular y otras afecciones cardiovasculares), gastrointestinales (úlceras y otros problemas gástricos), fracturas (vertebral, de cadera o pierna en mayores de 50 años), depresión, DM y cáncer. Para su cálculo se suma un punto por cada comorbilidad, a excepción de la enfermedad pulmonar y el IAM/accidente cerebrovascular, por los cuales se aplican 2 puntos. El rango del RDCI varía de 0 a 9, donde 0 refiere a la ausencia de comorbilidades y 9 a su mayor presencia.

Cálculo del índice RDCI:

(2 x enfermedad pulmonar) + enfermedad cerebro cardiovascular (2 x [IAM, otra patología cardiovascular o accidente cerebrovascular] o 1 x [hipertensión]) + fractura + depresión + DM + cáncer + alteración gastrointestinal (úlceras u otros).

Rango 0 a 9 puntos

Finalmente, se reportó la adherencia a las indicaciones de tratamiento de acuerdo a la presencia de comorbilidades según lo sugerido por las guías GRAPPA¹⁵.

Se realizó estadística descriptiva. Las variables continuas se expresaron según su distribución en mediana (*m*) y rango intercuartílico (RIC) o media (*X*) y desvío estándar (DE), y las categóricas en frecuencia y porcentaje. El valor del RDCI se analizó de manera continua y categórica (punto de corte RDI ≥ 1). Para estudiar la asociación entre la presencia de comorbilidades (RDCI ≥ 1) con distintas variables clínicas y socio-demográficas se utilizaron los test T de Student o Mann Whitney, ANOVA o Kruskal Wallis, χ^2 o test exacto de Fisher, según correspondiera. Se realizó un modelo de regresión logística con el fin de identificar variables sociodemográficas y clínicas asociadas independientemente con la presencia de comorbilidades (RDCI ≥ 1). Las variables independientes de los modelos se seleccionaron según si su significancia en el análisis univariado era menor a 0,1 y también se incluyeron aquellas que el investigador consideró relevantes, ya sea por interacción o por ajuste. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico de los datos se usó el programa R (versión 4.1.1, Free Software Foundation, Inc., Boston, USA).

RESULTADOS

Se incluyeron 170 pacientes con APs. El 50% pertenecía al sexo femenino, con una edad *m* de 56,3 años (RIC 44.9-64.6) y un tiempo de evolución *m* de 9,9 años (RIC 4.4-17.1). La actividad de la enfermedad valorada por DAPSA-ERS fue de *m* 14,1 (RIC 8-22.2) y 58 pacientes (34,1%) cumplieron los criterios del MDA. Las demás características se describen en la Tabla 1.

En relación con el tratamiento al momento de la evaluación, 105 pacientes (61,8%) recibían drogas modificadoras de la enfermedad convencionales (DME-c), metotrexato (51,8%), leflunomida (6,5%), hidroxicloquina (0,6%) y sulfasalazina (0,6%). Asimismo, 45 pacientes (26,5%) se encontraban en tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad biológicas (DME-b): adalimumab (10,6%), etanercept (8,8%), secukinumab (3,5%), certolizumab pegol (1,8%), infliximab (1,2%) y abatacept (0,6%).

El 95,9% de los pacientes tenía al menos una condición comórbida (considerando también aquellas que no se encuentran dentro del RDCI) y las más frecuentes fueron: sobrepeso u obesidad (78,8%), endocrinológicas (44,7%), cardio-

vasculares (44,1%), gastrointestinales (41,2%), dislipemia (25,9%), hepatobiliares (24,7%), psiquiátricas (18,2%), DM2 (17,1%), extabaquismo (25,3%) y tabaquismo actual (17,1%).

La prevalencia de comorbilidades según el punto de corte utilizado del RDCI (RDCI ≥ 1) fue del 67,6%, mencionando en orden de frecuencia: cerebro cardiovasculares (44,2%), gastrointestinales (41,2%), DM2 (17,1%), fracturas (12,9%), enfermedad pulmonar (11,2%), depresión (10,6%) y cáncer (3,5%). El 16% tenía antecedente de IAM, accidente cerebrovascular u otra afectación cardiovascular (excluyendo hipertensión) (Figura 1).

Los pacientes con RDCI ≥ 1 eran de mayor edad (*X* 57,3 \pm 12,7 años vs. 48,2 \pm 13,2 años; $p < 0,0001$), presentaban más frecuentemente sobrepeso u obesidad (84,3% vs. 67,3%; $p = 0,011$) y peor calidad de vida (PsAQoL *X* 7,6 \pm 7,6 vs. 5,2 \pm 6; $p = 0,025$ y DLQI *X* 4,8 \pm 6,6 vs. 2,3 \pm 3,3; $p = 0,010$) (Tabla 2).

Aquellos con compromiso periférico puro (*X* 1,6 \pm 1,6 vs. 0,9 \pm 1,1; $p = 0,01$) y que consumían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (*X* 1,8 \pm 1,7 vs. 1,1 \pm 1,8; $p = 0,005$), tenían valores más altos de RDCI. No se encontró asociación significativa entre el valor de RDCI y el sexo, el uso de glucocorticoides, ni el tratamiento con DME-c o DME-b (Tabla 3).

Asimismo, los pacientes que tenían peor capacidad funcional (HAQ-A $\geq 0,75$) y quienes no se encontraban en MDA, presentaron mayor número de comorbilidades (RDCI *X* 1,9 \pm 1,8 vs. 1,1 \pm 1,1; $p = 0,002$ y RDCI *X* 1,7 \pm 1,7 vs. 0,9 \pm 1; $p = 0,001$) respectivamente. Los pacientes con mayor actividad de APs, según las categorías de DAPSA, también tuvieron mayores valores de RDCI. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (Figura 2 A, B y C).

En la regresión logística, la presencia de al menos una comorbilidad (RDCI ≥ 1) se asoció a mayor edad (OR 1.06, IC 95% 1,03-1,09) y al consumo de AINEs (OR 2.10, IC 95% 1,01-4,37) (Tabla 4).

Cuando se analizó la adherencia de los tratamientos a las recomendaciones de las guías GRAPPA, contrariamente a los lineamientos establecidos, encontramos que el 70% de los pacientes con insuficiencia cardíaca utilizaba AINEs y el 20% glucocorticoides. De manera similar, un grupo considerable de aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica recibían estas drogas (64,7% y 29,4% respectivamente).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con esteatohepatitis (47,4%) tomaba AINEs (47,4%) y/o metotrexato (57,9%). Dentro del grupo con insuficiencia renal, la mitad utilizaba AINEs y/o metotrexato, y el 28% de las personas con DM recibía glucocorticoides (Tabla 5).

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de la población.

Variables	n=170
Edad (años) <i>m</i> (RIC)	56,3 (44,9-64,6)
Sexo femenino, n (%)	85 (50,0)
Tiempo de evolución de la APs (años) <i>m</i> (RIC)	9,9 (4,4-17,1)
Compromiso periférico, n (%) Compromiso mixto, n (%)	146 (85,9) 24 (14,1)
IMC <i>m</i> (RIC)	28,6 (24,4-32,0)
DME-c n (%)	105 (61,8)
DME-b n (%)	45 (26,5)
Dolor (EVN) (cm) <i>m</i> (RIC)	5,0 (2,9-7,0)
EGA por el paciente (EVN) (cm) <i>m</i> (RIC)	5,0 (2,0-7,0)
N° articulaciones tumefactas <i>m</i> (RIC)	0,0 (0-2)
N° articulaciones dolorosas <i>m</i> (RIC)	1,0 (0-3)
MASES <i>m</i> (RIC)	0,0 (0-3)
ERS (mm/h) <i>m</i> (RIC)	19,5 (10-34,3)
PCR (mg/%) <i>m</i> (RIC)	0,5 (1-1,0)
DAPSA-ERS <i>m</i> (RIC)	14,1 (8,0-22,2)
DAPSA <i>m</i> (RIC)	12,3 (7,0-19,5)
HAQ-A <i>m</i> (RIC)	0,8 (0,1-1,2)
MDA n (%)	58 (34,1)
PASI <i>m</i> (RIC)	1,0 (0,0-5,7)
BSA <i>m</i> (RIC)	1,0 (0-4,2)
PNSS <i>m</i> (RIC)	7,5 (2,0-14,0)
PsAQoL <i>m</i> (RIC)	6,0 (0,0-12,5)
DLQI <i>m</i> (RIC)	2,0 (0,0-6,0)
Comorbilidades, n (%):	163 (95,9)
Sobrepeso u obesidad	134 (78,8)
Endocrinológicas	76 (44,7)
Cardiovasculares	75 (44,1)
Gastrointestinales	70 (41,2)
Dislipemia	44 (25,9)
Hepatobiliares	42 (24,7)
Psiquiátricas	31 (18,2)
Diabetes mellitus tipo 2	29 (17,1)
Tabaquismo pasado	43 (25,3)
Tabaquismo actual	10 (17,1)

m: mediana; RIC: rango intercuartílico; n: número; APs: artritis psoriásica; IMC: índice de masa corporal; DME-c: drogas modificadoras de enfermedad convencionales; DME-b: drogas modificadora de enfermedad biológicas; EVN: escala visual numérica; EGA: escala global de la actividad; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesits Score; ERS: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; DAPSA: Disease Activity in PSoriatic Arthritis; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-Argentinean versión; MDA: Minimal Disease Activity; PASI: Psoriatic Area Severity Index; BSA: Body Surface Area; PNSS: Psoriasis Nail Severity Score; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; DLQI: Dermatology Life Quality Index.

Tabla 2: Asociación entre la presencia de comorbilidades (RDCI ≥ 1) y las variables sociodemográficas y clínicas.

Variables X \pm DE	RDCI=0 n=55	RDCI ≥ 1 n=115	P
Edad (años)	48,2 (13,2)	57,5 (12,7)	0,001
IMC	27,4 (5,3)	29,9 (5,1)	0,005
ERS (mm/h)	26,2 (20,1)	23,8 (18,1)	0,437
PCR (mg/%)	0,8 (1,1)	0,9 (1,1)	0,967
Dolor (EVN) (cm)	4,5 (3,1)	5,2 (2,9)	0,144
Actividad (EVN) (cm)	4,3 (3)	4,1 (2,9)	0,559
MASES	1,4 (2,4)	1,9 (2,8)	0,266
DAPSA-ERS	15 (10,5)	16,7 (11,7)	0,356
DAPSA	13,2 (10)	15,2 (11,4)	0,276
PASI	4,4 (8,9)	5 (9,4)	0,933
PsAQoL	5,2 (6)	7,6 (7,6)	0,025
DLQI	2,3 (3,3)	4,8 (6,6)	0,010
HAQ-A	0,7 (0,7)	0,9 (0,7)	0,106

DE: desvío estándar; RDCI: Rheumatic Disease Comorbidity Index; IMC: índice de masa corporal; ERS: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; EVN: escala visual numérica; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesits Score; DAPSA: Disease Activity in PSoriatic Arthritis; PASI: Psoriatic Area Severity Index; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; DLQI; Dermatology Life Quality Index; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-Argentinean versión.

Tabla 3: Asociación entre el valor de RDCI y las variables sociodemográficas y clínicas.

	RDCI X \pm DE	P
Sexo femenino	1,5 (1,6)	0,220
Sexo masculino	1,4 (1,4)	
Compromiso periférico puro	1,6 (1,6)	0,010
Compromiso mixto	0,9 (1,1)	
Uso de AINEs	1,8 (1,7)	0,005
No uso de AINEs	1,1 (1,8)	
Uso de glucocorticoides	1,8 (1,1)	0,475
No uso de glucocorticoides	1,4 (1,5)	
Uso de DME-c	1,5 (1,6)	0,871
No uso de DME-c	1,5 (1,5)	
Uso de DME-b	1,6 (1,8)	0,587
No uso de DME-b	1,4 (1,5)	
Presencia de MDA	0,9 (1)	0,001
Ausencia de MDA	1,7 (1)	

RDCI: Rheumatic Disease Comorbidity Index; DE: desvío estándar; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; DME-c: drogas modificadoras de enfermedad convencional; DME-b: drogas modificadoras de enfermedad biológica; MDA: Minimal Disease Activity.

Tabla 4: Asociación entre la presencia de al menos una comorbilidad (RDCI ≥ 1 , como variable independiente) y las variables sociodemográficas y clínicas de la artritis psoriásica. Regresión logística múltiple.

Variable	OR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Edad	1,06	1,03	1,09	<0,001
Sexo	1,42	0,68	2,93	0,349
Tiempo de evolución de la APs	1,00	0,96	1,05	0,913
IMC ≥ 25	2,03	0,21	1,10	0,091
PsAQoL	1,06	0,99	1,13	0,125
MDA	0,72	0,30	1,73	0,459
Tratamiento con AINEs	2,10	1,01	4,37	0,048

APs: artritis psoriásica; IMC: índice de masa corporal; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; MDA: Minimal Disease Activity; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. Variable dependiente: RDCI ≥ 1 (Rheumatic Disease Comorbidity Index).

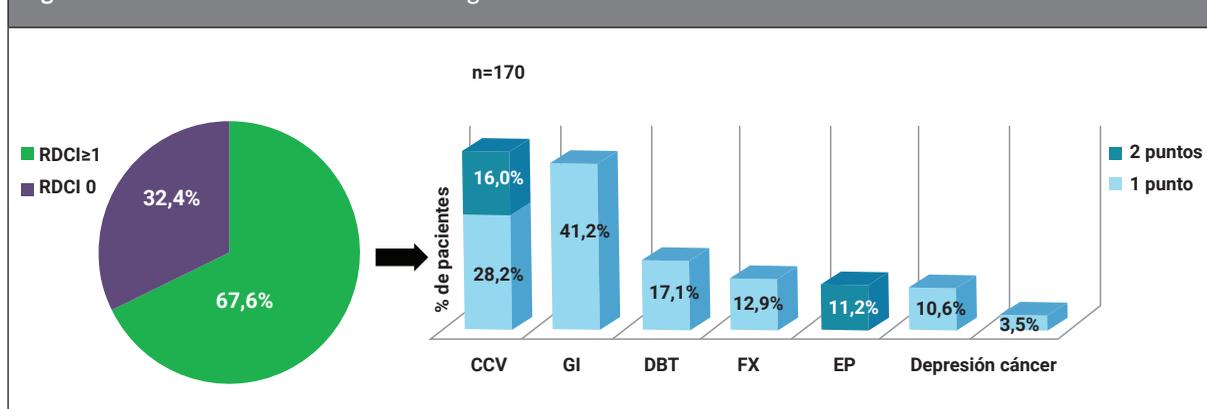
Tabla 5: Uso de las diferentes terapias en relación a los lineamientos establecidos por las guías GRAPPA 2015 según las comorbilidades establecidas.

Tratamiento	Insuficiencia cardíaca n=10#	Cardiopatía isquémica n=17	Esteatohepatitis n=19	Diabetes mellitus n=29	Insuficiencia renal n=2	Cáncer n=6	Osteoporosis n=2*
AINEs n (%)	7 (70)	11 (64,7)	9 (47,4)	-	1 (50)	-	-
Glucocorticoides, n (%)	2 (20)	5 (29,4)	-	8 (27,6)	-	-	1 (50)
Anti-TNF α , n (%)	0 (0)	-	-	-	-	1 (16,7)	-
Metotrexato, n (%)	-	-	11 (57,9)	16 (55,2)	1 (50)	-	-
Leflunomida, n (%)	-	-	1 (5,8)	-	-	-	-

Clase funcional III-IV; *densitometrías óseas en la última visita n=6.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; Anti-TNF α : inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa.

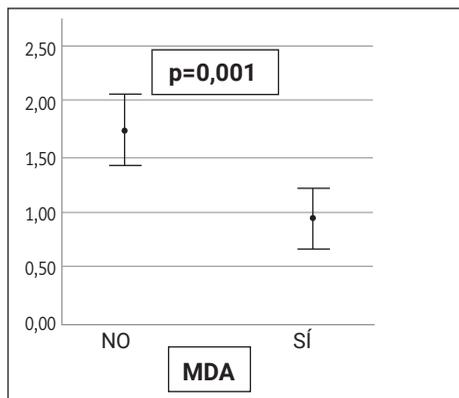
Figura 1: Prevalencia de comorbilidades según RDCI.



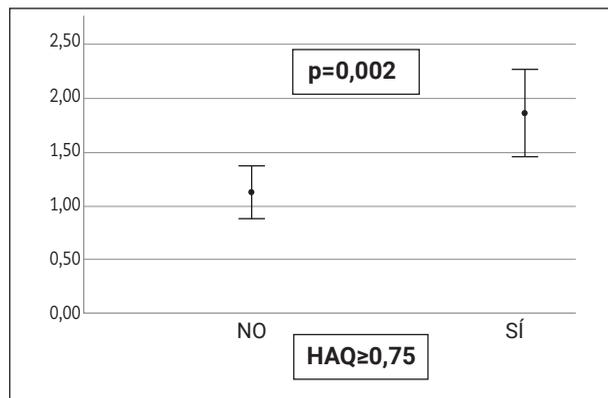
El 67,6% de los pacientes con APs presentó al menos una comorbilidad por RDCI.

RDCI: Rheumatic Disease Comorbidity Index; CCV: cerebro cardiovascular; GI: gastrointestinal; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FX: fracturas; EP: enfermedad pulmonar.

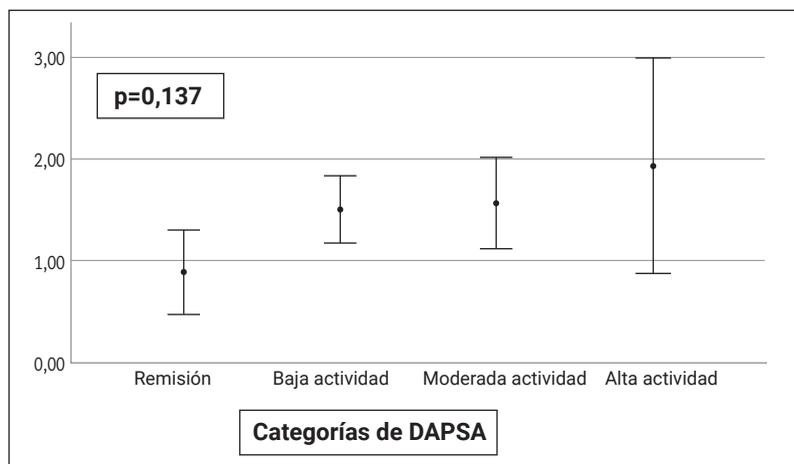
Figura 2: Asociación entre el valor de RDCI y la actividad de la enfermedad y la capacidad funcional.



A) Valor del índice RDCI (x, IC 95%)



B) Valor del índice RDCI (x, IC 95%)



C) Valor del índice RDCI (x, IC 95%)

Los pacientes que cumplían los criterios MDA (A) y con peor capacidad funcional (B) presentaron valores de RDCI significativamente más altos. Asimismo, se observó una tendencia a tener mayores valores de RDCI en aquellos con mayor actividad según las categorías de DAPSA (C).

RDCI: Rheumatic Disease Comorbidity Index; MDA: Minimal Disease Activity; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-Argentinean versión; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; X: media; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes con APs de nuestra cohorte presentó comorbilidades incluidas dentro del RDCI, y su presencia se asoció principalmente a mayor edad y al consumo de AINEs. De igual modo, valores más elevados del RDCI se observaron en aquellos con compromiso periférico puro, sobrepeso u obesidad, enfermedad activa y con peores parámetros de calidad de vida. No solamente hallamos una alta prevalencia de comorbilidades, sino que además cerca de un cuarto de los pacientes tenía tres o más patologías comórbidas. También identificamos una

considerable adherencia a las recomendaciones GRAPPA 2015 en relación a algunas comorbilidades, sin embargo, detectamos que los pacientes con afectaciones cardiovasculares recibían AINEs y glucocorticoides, lo cual no está recomendado. Además, aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedades hepáticas o renales también tomaba AINEs o metotrexato, y algunos pacientes diabéticos recibían glucocorticoides.

La detección de las comorbilidades es sumamente importante en pacientes con APs dado que su presencia se asoció a menor sobrevida de los tratamientos y a menor probabilidad de

alcanzar la remisión²⁸. Estos hallazgos son similares a lo reportado por nuestra cohorte, en la cual los pacientes con valores más altos del RDCI tenían niveles más elevados de actividad y menor asociación con el MDA. Además, resultados comparables se describieron en otras artropatías inmunomediadas, como la artritis reumatoidea. Batko et al. observaron que quienes tenían mayor número de comorbilidades evolucionaban tópidamente y presentaban menor probabilidad de alcanzar un estado de baja actividad de la enfermedad²⁹.

Diversos autores demostraron el impacto de las comorbilidades sobre la calidad de vida de los pacientes con enfermedades reumáticas. Particularmente, y de manera comparable a nuestro estudio, Bavière et al. establecieron la asociación entre valores más elevados del RDCI en pacientes con APs y peores desenlaces relacionados con la calidad de vida, medidos en este caso con el cuestionario de salud SF-36. El valor de RDCI fue capaz de explicar el 4,9% de la variación del componente mental de este cuestionario³⁰. En nuestra cohorte, los pacientes con comorbilidades tuvieron un promedio de 2 puntos más en los cuestionarios PsAQoL y DLQI, en comparación con quienes no las padecían.

Múltiples estudios establecieron que la obesidad no solo es un factor de riesgo para el desarrollo de APs, sino que también puede afectar la actividad de la enfermedad y las opciones terapéuticas³¹. Incluso constituye un factor de riesgo para otras comorbilidades. En una revisión reciente de pacientes con APs se encontró una frecuencia de sobrepeso u obesidad cercana al 60%, un poco menor al porcentaje hallado en nuestros pacientes, que fue de 78,8%. Cabe mencionar que el RDCI ha sido modificado (mRDCI), incluyendo a la obesidad y a la enfermedad renal dentro de los ítems evaluados, validándose en una cohorte de pacientes con gota³². El mRDCI se utilizó previamente en pacientes con APs para evaluar la sobrevida de los tratamientos²⁷.

Es imperativo considerar las comorbilidades existentes al momento de elegir la terapia farmacológica para cada paciente, ya que puede impactar considerablemente en su control. Se sabe que la APs aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y de eventos cardiovasculares adversos mayores en comparación con la población general³³. En este contexto, los AINEs se han relacionado con un aumento del riesgo de aterogénesis,

hipertensión, arritmias e insuficiencia cardíaca³⁴. Ciertos AINEs, como el naproxeno, conllevan menor riesgo cardiovascular en comparación con los otros. En nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes con afectación cardíaca consumía AINEs, sin embargo, no analizamos por separado aquellos que recibían naproxeno. Por otro lado, a pesar de que el tratamiento con glucocorticoides se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular³⁵, encontramos que casi un tercio de los pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular recibía este tipo de terapia.

Este estudio tiene fortalezas y debilidades. Es la cohorte longitudinal más grande estudiada en nuestro país y, hasta nuestro conocimiento, es la primera vez que se aplica el RDCI a nivel local. En relación con las limitaciones, es un estudio de un solo centro y por lo tanto, no pueden generalizarse los resultados relacionados con la adherencia de los médicos a las recomendaciones de las guías GRAPPA. Por otro lado, aplicamos el RDCI y no el RDCI modificado. Finalmente, encontramos solo dos pacientes con osteoporosis y seis densitometrías solicitadas en la última visita en toda nuestra cohorte, por lo cual probablemente sea un subdiagnóstico de la misma.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos que dos de cada tres pacientes con APs tienen al menos una comorbilidad y su presencia se asocia fundamentalmente con la mayor edad. Observamos que un mayor número de comorbilidades se asoció con menor probabilidad de alcanzar MDA y mayor consumo de AINEs. En un porcentaje considerable de casos no se cumplían las recomendaciones de tratamiento en relación a la presencia de comorbilidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):1057-63.
2. Haddad A, Saliba W, Lavi I, Batheesh A, Kasem S, Gazitt T, et al. The association of psoriatic arthritis with all-cause mortality and leading causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2022;49(2):165.170. doi: 10.3899/jrheum.210159.
3. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, et al. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):149-53.

4. Elalouf O, Muntyanu A, Polachek A, Pereira D, Ye JY, Lee KA, et al. Mortality in psoriatic arthritis: Risk, causes of death, predictors for death. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(4):571-5.
5. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using U.S. administrative claims data. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25(1):122-32.
6. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(3):12-29.
7. González MC, Carrillo I, Cerda O, Landi M, Maldonado Ficco H, Maldonado-Cocco JA, et al. Comorbilidades en artritis psoriática y su impacto en la actividad de la enfermedad, capacidad funcional y calidad de vida. *Rev Arg Reumatol* 2013;27(8):72.
8. Fortin M, Hudon C, Dubois MF, Almirall J, Lapointe L, Soubhi H. Comparative assessment of three different indices of multimorbidity for studies on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3(74):1-7.
9. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos G. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. Effect on health-related quality of life. *J Rheumatol* 2004;31(7):58-65.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(8):373-83.
11. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 1998;36(8):8-27.
12. England BR, Sayles H, Mikuls TR, Johnson DS, Michaud K. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. *Arthritis Care Res* 2015;67(6):865-72.
13. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):885-906.
14. Stouten V, Pazmino S, Verschueren P, Mamouris P, Westhovens R, de Vlam K, et al. *RMD Open* 2021;7(2):e001671.
15. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer L, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-71.
16. 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.
17. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé, Tempel H. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62(5):127-32.
18. Wallace AB. The exposure treatment of burns. *Lancet* 1951;3(4):501-4.
19. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatol* 2017; 55(3):131-5.
20. Klassen KM, van de Kerkhof PC, Bastiaens MT, Plusjé LG, Baran RL, Pasch MCJ. Scoring nail psoriasis. *Am Acad Dermatol* 2014;70(6):1061-6.
21. Esteve J, Batlle E, Reig A. 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.
22. Citera G, Arriola MS, Maldonado-Cocco J, Rosemff 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.
23. McKenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale P. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63(2):162-69.
24. Finlay A, Khan G. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3):210-16.
25. 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.
26. Coronel-Ale 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.
27. 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.
28. Iannone F, Salaffi F, Fornaro M, Di Carlo M, Gentileschi S, Cantarini L, Lopalco G. Influence of baseline modified Rheumatic Disease Comorbidity Index (mRDCl) on drug survival and effectiveness of biological treatment in patients affected with Rheumatoid arthritis, Spondyloarthritis and Psoriatic arthritis in real-world settings. *Eur J Clin Invest* 2018;48(11):e13013.
29. Batko B, Urbański K, Świerkot J, Wiland P, Raciborski F, Jędrzejewski M, et al. Comorbidity burden and clinical characteristics of patients with difficult-to-control rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019;38(9):2473-81.
30. 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. *J Rheumatol* 2020;47(3):369-76.
31. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(3):552-6.
32. Spaetgens B, Wijnands JM, van Durme C, Boonen A. Content and construct validity of the Rheumatic Diseases Comorbidity Index in patients with gout. *Rheumatology (Oxford)* 2015 Sep;54(9):1659-63.
33. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):326-32.
34. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):700-12.
35. Li L, Hagberg KW, Peng M, Shah K, Paris M, Jick S. Rates of cardiovascular disease and major adverse cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis compared to patients without psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol* 2015;21(8):405-10.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de IL13 en pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad pulmonar intersticial: estudio de cohorte prospectiva

Prognostic value of IL13 plasmatic levels in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: a prospective cohort study

Francisco Paulin¹, Natalia Zamora², Dora Lombardi³, Fernando Erra Díaz⁴, Matías Perli⁵, Ana Lizarraga⁶, Martín Fernández³, María Laura Alberti³, Fabián Caro³, Leandro Fassola³, Jorge Geffner^{4,5}

RESUMEN

Introducción: el objetivo de este estudio fue analizar la relación entre los valores de IL13 y su pronóstico en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Materiales y métodos: estudio de cohorte prospectiva. Se midió IL13 en suero y se dividió la cohorte en dos grupos con la mediana de IL13 como punto de corte. Se estudió el tiempo hasta una caída de la capacidad vital forzada (CVF) mayor o igual al 5% con el método de Kaplan Meier (KM) y regresión de Cox.

Resultados: se incluyeron 47 pacientes. La media (DE) de tiempo de seguimiento fue de 12,7 (12,5) meses. El estimador de KM a 15 meses fue de 0,48 (IC 95% 0,13-0,76) en el grupo con valores elevados de IL13 y de 0,86 (IC 95% 0,54-0,93) en el otro grupo ($p=0,037$). En el análisis de Cox multivariado los valores elevados de IL13 se asociaron con una caída de la CVF mayor o igual al 5% en el seguimiento (HR 17.64 [IC 95% 1,89-164,1] $p=0,012$).

Conclusiones: los valores elevados de IL13 se asociaron con peor evolución funcional en esta cohorte prospectiva de pacientes con AR y EPI.

¹ Consultorio de Compromiso Pulmonar en Enfermedades Reumáticas, Hospital Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Regional San José, Pergamino, Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ Hospital María Ferrer, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁴ Instituto de Investigación Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UBA-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Cátedra de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Organización Médica de Investigación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: artritis reumatoidea; enfermedad pulmonar intersticial; IL13; biomarcadores.

Revista Argentina de Reumatología
2022; Vol. 33 (215-222)

ABSTRACT

Contacto del autor: Francisco Paulin
E-mail: francisco_paulin@yahoo.com.ar
Fecha de trabajo recibido: 27/10/22
Fecha de trabajo aceptado: 18/12/22

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

Key words: rheumatoid arthritis; interstitial lung disease; IL13; biomarkers.

Introduction: the aim of our study was to analyze the relationship between the concentrations of IL13 in serum and the prognosis of interstitial lung disease (ILD) in rheumatoid arthritis (RA) patients.

Materials and methods: we conducted a prospective cohort study. We measured IL13 levels in serum. Patients were divided in two groups using the median of IL13 value as cut off point. Time to a decline of 5% or more in FVC% from basal measurement was estimated using Kaplan Meier method. Univariate and multivariate Cox models were applied.

Results: we included 47 patients. The mean (SD) time of follow-up was 12.7 (12.5) months. The Kaplan Meier estimator at 15 months was 0.48 (CI 95% 0.13-0.76) in the group with higher values of IL13, and 0.86 (CI95% 0.54-0.93) in the other group ($p=0.037$). In the Cox multivariate analysis, the values of IL13 were significantly associated with a decline of 5% or more in FVC% in the follow-up (HR 17.64 [CI 95% 1.89-164.1] $p=0.012$).

Conclusions: our results indicate that patients with higher values of IL13 in serum presented higher decline in FVC% during their follow-up.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) tiene una prevalencia de aproximadamente del 0,4-1,3%¹. Esta enfermedad puede afectar el pulmón de diversas formas, incluyendo el compromiso de la vía aérea, hipertensión pulmonar, derrame pleural y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)². La EPI es la más severa de estas y afecta al 12-40% de los pacientes con AR, según el método utilizado para su detección, con gran impacto en el pronóstico y en la calidad de vida^{3,4}. Los pacientes con AR y EPI presentan una mortalidad tres veces mayor que aquellos sin EPI, siendo esta la complicación responsable del 7% de las muertes en personas con AR^{5,6}. La mediana de sobrevida varía entre 3,2 y 6,6 años según el patrón tomográfico y/o histológico hallado⁷. Los biomarcadores son moléculas medibles en diferentes fluidos corporales, capaces de brindar información clínicamente relevante como, por ejemplo, pronóstica o de otro tipo. Se han estudiado diferentes en EPI asociada a AR, aunque su aplicabilidad clínica aún no se ha establecido^{8,9}.

La IL13 es una citoquina producida principalmente por linfocitos del perfil Th2, que juega un rol relevante en la reparación y la fibrosis de tejidos luego de un fenómeno inflamatorio¹⁰. Esta función se debe a su capacidad para activar al fibroblasto a través de receptores específicos¹¹. De esta forma, el fibroblasto se diferencia a miofi-

broblasto, incorporando la capacidad de producir mayores cantidades de matriz extracelular, con la consecuente fibrosis y pérdida de la función del órgano¹². El balance entre inflamación y reparación depende de la relación entre los perfiles Th1 (que favorecen la inflamación) y el perfil Th2¹³. En este contexto, la IL13 podría representar un puente entre el daño inmunomediado y la fibrosis de los tejidos. En consecuencia, esta citoquina tendría un rol en el desarrollo de la EPI, especialmente en presencia de enfermedades autoinmunes, lo cual la convierte en un potencial biomarcador para este contexto clínico específico¹⁴.

El perfil linfocitario Th2 no está involucrado directamente en la patogenia del daño articular en la AR. Por el contrario, el perfil Th1 y sus citoquinas (TNF alfa, IL 6, etc.) parecieran mediar el daño sinovial¹⁵. Sin embargo, dado el diferente comportamiento que presenta la AR en ambos sitios, con predominio del fenómeno fibrótico en el pulmón, es posible sostener la hipótesis según la cual la IL13 jugaría un rol relevante en su génesis.

Sobre la base de estas especulaciones fisiopatológicas, y dado que hasta la fecha no se publicaron estudios que evalúen el desempeño de la IL13 como biomarcador pronóstico en la EPI-AR, diseñamos un estudio para conocer la relación entre las concentraciones de IL13 en suero, y la severidad y pronóstico de la EPI en pacientes con AR.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se desarrolló un estudio de cohorte prospectiva. Se incluyeron, de forma consecutiva, pacientes con diagnóstico de EPI asociada a AR evaluados en un consultorio especializado en EPI, entre enero de 2017 y diciembre de 2018. El diagnóstico de AR se estableció según los criterios del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR 2010), mientras que el de EPI se realizó mediante la valoración por tomografía computada de alta resolución (TACAR) de un especialista en imágenes con experiencia en EPI¹⁶. Se realizaron pruebas de función pulmonar, evaluación de la enfermedad articular y extracción de sangre para la medición de factor reumatoideo (FR), anti-CCP e IL13.

La TACAR se analizó por un único lector que la clasificó como neumonía intersticial usual (NIU), NIU posible o inconsistente con NIU de acuerdo con el consenso intersocietario de 2011¹⁷. Asimismo, se calculó el score propuesto por Goh et al. para estimar la extensión de la EPI (extensión total, inflamación y fibrosis)¹⁸. Se estudiaron la capacidad vital forzada (CVF) y la difusión de monóxido de carbono (DLCO) utilizando las recomendaciones de las sociedades de referencia^{19,20}. La actividad de la enfermedad articular se midió con el *Disease Activity Score 28* (DAS28)²¹. Los valores séricos de IL13 se midieron con el *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes (Legend Max Human ELISA kit, Bio Legend). El FR se midió con nefelometría y el anti-CCP con ELISA CCP2. Se registraron los tratamientos recibidos durante un período de al menos un mes.

Los resultados se expresaron mediante media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución en el caso de las variables continuas. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencia absoluta y porcentaje. Para las comparaciones se utilizaron T-test, test de Mann Whitney, test exacto de Fisher y χ^2 .

La cohorte se dividió en dos grupos utilizando la mediana de los valores de IL13 como punto de corte, y se compararon variables clínicas, demográficas, funcionales y tomográficas entre los pacientes cuyos valores de IL13 se encontraban por encima de la mediana, y aquellos con valores más bajos.

Se analizó la evolución funcional de los pacientes con el método de Kaplan Meier (KM) para estimar el tiempo en meses hasta una caída de la CVF mayor o igual al 5%. De este análisis se excluyeron a aquellos con un tiempo de seguimiento menor de los 3 meses por ser este el período mínimo de seguimiento que permite estimar la evolución funcional de la enfermedad. Se estudió la tasa de eventos a 15 meses en ambos grupos con el estimador de KM y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se compararon ambos grupos con *log rank test*. Se aplicó un modelo de Cox para el análisis de regresión univariado y multivariado con los valores de IL13 como primera variable independiente. En el análisis multivariado se incluyeron la CVF%, el score de Goh total, el patrón de NIU en TACAR, el tabaquismo y el DAS28 por considerarse variables que podrían confundir la relación entre el evento de interés y la principal variable de predictora (IL13). Se reportaron los HR crudos y ajustados con sus IC 95%. Se consideró significativo un valor de p menor o igual a 0,05.

Se estimó el tamaño muestral para el objetivo principal. Para aplicar un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con un error alfa de 0,05, un poder del 80%, un HR considerado clínicamente significativo de 0,5, se obtuvo un tamaño muestral de 23 pacientes por grupo (46 en total).

El estudio lo aprobó el Comité de Ética de nuestra institución. Los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar. El manuscrito se redactó según las recomendaciones de la iniciativa STROBE para el reporte de estudios observacionales²².

RESULTADOS

Se incluyeron 47 pacientes, de los cuales 28 (59,5%) eran mujeres. Sus características generales se muestran en la Tabla 1. La media (DE) de edad fue de 63,03 (10) años. Treinta y un pacientes eran tabaquistas activos o extabaquistas (65,9%). La mediana (RIC) de tiempo desde el comienzo de la disnea fue de 6 (3-12) meses. Los pacientes tuvieron una media (DE) de tiempo de seguimiento de 12,7 (12,5) meses. La mediana (RIC) de niveles plasmáticos de IL13 fue de 141,58 pg/ml (105,4-217). Un solo paciente falleció (2,13%).

Con respecto a la enfermedad articular, la mediana (RIC) de DAS28 fue de 3,49 (2,5-4,5). En relación al laboratorio inmunológico, 41/43

pacientes (95,3%) presentaron FR positivo y 45/46 (97,8%) anti-CCP positivo. En relación al tratamiento, 12 pacientes habían recibido metotrexato (26%), 13 (28%) leflunomida, seis (13%) sulfasalazina, siete azatioprina (14,8%), cinco micofenolato mofetil (10,8%), uno ciclofosfamida (2,1%), cinco abatacept (10,8%), cuatro rituximab (8,5%) y dos (4,3%) agentes anti-TNF (uno certolizumab y otro adalimumab).

La media (DE) de CVF% fue de 76,76 (19,51) y la mediana (RIC) de DLCO% de 57 (38-77). Presentaron un patrón típico de NIU en la TACAR 16 pacientes (34%), 11 (23%) un patrón de NIU posible y 20 (42,5%) un patrón inconsistente con NIU. La mediana (RIC) de extensión en TACAR medida con el score de Goh total fue de 19% (12-28).

Se compararon las características clínicas, tomográficas, funcionales y serológicas entre los pacientes con valores de IL13 por encima y por debajo de la mediana y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1).

Se estudió el valor pronóstico de los niveles plasmáticos de IL13 analizando el tiempo en meses hasta una caída de la CVF igual o mayor al 5%. Este análisis no pudo realizarse en 13 pacientes (27%) por pérdida en el seguimiento. Se compararon las características basales de este grupo de pacientes con las de aquellos que sí pudieron completar el seguimiento para estimar si la pérdida de seguimiento podría estar asociada a una enfermedad más severa. Se encontró que los pacientes con pérdida en el seguimiento tuvieron similares valores basales de IL13 (mediana [RIC] 152,4 [108,7-217] vs. 138,7 [105,4-216,9]; $p=0,83$), CVF% (mediana [RIC] 58 [41-107] vs. 76 [63-93], $p=0,41$), y DAS28 (mediana [RIC] 3,35 [2,45-4,08] vs. 3,65 [2,79-4,61]; $p=0,31$) que aquellos que completaron el seguimiento.

Finalmente, se incluyeron 34 pacientes en el

análisis del tiempo a una caída de la CVF mayor o igual al 5% (17 del grupo con valores plasmáticos más altos y 17 del grupo con valores más bajos de IL13). Estos grupos no mostraron diferencias significativas en cuanto a la media (DE) de edad (61,3 [2,2] vs. 63,8 [3,02]; $p=0,50$), sexo femenino (70,5 vs. 52,9; $p=0,29$), patrón de NIU en TACAR (64,7 vs. 64,7; $p=1$), mediana (RIC) de score de Goh total (20 [18-30] vs. 16 [12-28]; $p=0,64$), media (DE) de CVF% (73,8 [3,4] vs. 76,2 [4,7]; $p=0,68$), ni mediana (RIC) de DAS28 (3,81 [2,37-4,62] vs. 3,61 [3,19-4,56] $p=0,67$). Se encontraron seis eventos en el primer grupo y dos en el segundo. El estimador de KM a 15 meses fue de 0,48 (IC 95% 0,13-0,76) en el primer grupo y de 0,86 (IC 95% 0,54-0,93) en el segundo ($p=0,037$) (Figura 1). El análisis univariado y multivariado mediante regresión de Cox se muestra en la Tabla 2. Luego de ajustar por posibles confundidores, los valores más altos de IL13 se asociaron significativamente con una mayor declinación de la CVF% en el seguimiento (HR 5,71 [IC 95% 1,11-29,33] $p=0,037$).

Independientemente de los valores de IL13 plasmáticos, se analizó el impacto del tratamiento en la evolución funcional. Se agruparon a los pacientes que habían recibido abatacept y/o rituximab, dado que son los dos fármacos que cuentan con mayor evidencia como tratamiento del componente pulmonar de la enfermedad, y se compararon con aquellos que habían recibido otros tratamientos. El abordaje estadístico fue el mismo que se empleó para estudiar el rol pronóstico de la IL13 (tiempo a una caída mayor o igual al 5% del a CVF%). No se halló una asociación estadísticamente significativa entre haber recibido alguno de estos fármacos y haber presentado una mejor evolución funcional [HR 0,52 (IC 95% 0,06-4,2; $p=0,54$).

Tabla 1: Características generales de la cohorte de pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad pulmonar intersticial. Comparación entre pacientes con niveles mayores y menores de IL13.

	Total (n=47)	Altos valores de IL13 (n=24)	Bajos valores de IL13 (n=23)	p valor
Edad, media (DE)	63,04 (2,04)	63,41 (1,78)	62,65 (2,38)	0,79
Sexo femenino, n (%)	28 (59,5)	16 (66,6)	12 (52,1)	0,31
Tabaquismo, n (%)	31 (65,9)	16 (66,6)	15 (65,2)	0,91
Meses de disnea, mediana (RIC)	6 (3-12)	6 (2-11)	5 (3-12)	0,74
NIU en TACAR, n (%)	16 (34)	8 (33,3)	8 (34,7)	0,91
Goh total*, mediana (RIC)	19 (12-28)	20 (12,5-28)	16 (12-28)	0,70
Goh fibrosis, mediana (RIC)	16 (6-22)	16,1 (6,7-20,3)	14,8 (4-24,4)	0,74
Goh inflamación, mediana (RIC)	3,4 (1,2-8)	2,1 (0,9-5,4)	4,2 (1,4-10,6)	0,34
CVF%, media (DE)	76,76 (19,5)	78,06 (18,5)	75,61 (22,2)	0,73
DLCO%, mediana (RIC)	57 (38-77)	58 (34-87)	56 (43-63)	0,91
DAS28, mediana (RIC)	3,49 (2,52-4,56)	3,39 (2,4-4,41)	3,64 (3,15-4,57)	0,19
ESD, mediana (RIC)	35 (24-55)	33,5 (23,5-58)	35 (24-55)	0,75
Anti-CCP, n (%)	45 (97,8)	23 (95,8)	22 (100)	0,33

*Se refiere a la extensión porcentual del compromiso TACAR mediante el score propuesto por Goh.

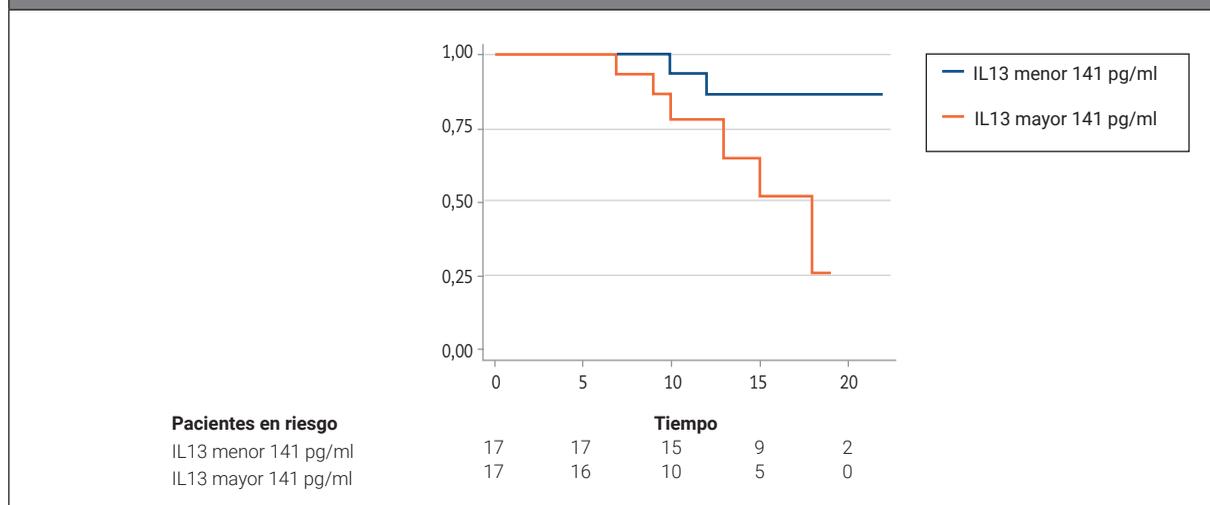
DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartílico; NIU: neumonía intersticial usual; TACAR: tomografía computada de alta resolución; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: difusión de monóxido de carbono; DAS28: Disease Activity Score 28; ESD: velocidad de eritrosedimentación.

Tabla 2: Análisis de regresión de Cox univariado y multivariado para el tiempo hasta una caída de la CVF% mayor o igual al 5% en la cohorte de pacientes con artritis reumatoidea y enfermedad pulmonar intersticial.

Variable	HR crudo (IC 95%)	p valor	HR ajustado (IC 95%)	p valor
Niveles altos de IL13	4,69 (0,94-23,48)	0,059	17,64 (1,89-164,1)	0,012
DAS28	0,99 (0,62-1,59)	0,99	0,89 (0,51-1,55)	0,69
CVF%	1,03 (0,99-1,07)	0,134	1,04 (0,99-1,09)	0,076
Score de Goh total	0,98 (0,92-1,04)	0,55	0,98 (0,89-1,07)	0,67
Tabaquismo	0,6 (0,14-2,42)	0,43	0,164 (0,02-1,1)	0,063
NIU	0,73 (0,14-3,69)	0,71	1,35 (0,22-8,31)	0,74

DAS28: Disease Activity Score 28; CVF: capacidad vital forzada; NIU: neumonía intersticial usual.

Figura 1: Gráfico de Kaplan Meier que muestra el tiempo en meses hasta una caída de la capacidad vital forzada mayor o igual al 5% de acuerdo con los niveles plasmáticos de IL13 en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoidea.



DISCUSIÓN

Se presentan los resultados de un estudio de cohorte prospectiva diseñado para conocer la relación entre los valores plasmáticos de IL13, y la severidad y el pronóstico en pacientes con AR y EPI. Nuestros resultados muestran que aquellos pacientes con valores más altos de IL13 tienen una peor evolución funcional, con una mayor declinación de la CVF% en el seguimiento. No encontramos diferencias en la severidad basal de la enfermedad entre pacientes con valores diferentes de IL13, aunque podría deberse a un poder insuficiente.

Las principales citoquinas involucradas en la patogenia de la AR son el TNF alfa, la IL 6 y la IL 1¹⁵. Debido a su capacidad para activar el macrófago y otras células de la inmunidad innata, estas citoquinas conducen a la inflamación y el daño articular. Si bien estos mecanismos son centrales en la génesis del daño articular, el desarrollo de la EPI pareciera seguir un camino diferente. En primer lugar, los infiltrados y las células inflamatorias halladas en el parénquima pulmonar (plasmocitos, linfocitos y folículos linfoides) son muy distintos de los que pueden observarse en el tejido sinovial de estos pacientes (macrófagos, neutrófilos, sinoviocitos tipo fibroblasto, etc.), evidenciando que no serían los actores de la inmunidad innata, sino los de la inmunidad adaptativa los que en mayor medida contribuyen a la inflamación del parénquima pulmonar^{23,24}. Por otro lado, el proceso de reparación exagerada que sucede en el intersticio pulmonar, con activación del fibroblasto y el depósito de grandes cantidades de matriz extracelular, no ocurre a nivel articular⁷.

La expresión clínica de estas diferencias -en cuanto a los mecanismos involucrados en ambas manifestaciones de la AR- es la pobre correlación que existe entre ambos tipos de compromiso (pulmonar y articular)²⁵. Tomando como base estas consideraciones fisiopatológicas, decidimos investigar como posible biomarcador a un mediador humoral que pudiera representar un *link* entre la activación de la inmunidad adaptativa y el fenómeno fibrótico en EPI asociada a AR.

La IL13 es una citoquina que pertenece al perfil Th2 y es capaz de activar el fibroblasto a miofibroblasto, el cual a través de la expresión de alfa actina del músculo liso desarrolla capacidad contráctil, a la vez que incorpora la

capacidad de sintetizar y depositar grandes cantidades de matriz extracelular^{10,11}. Su efecto profibrótico pareciera estar mediado en parte por su capacidad para activar al TGF-B, aunque también por acción directa a través de receptores específicos¹⁰. Por lo anteriormente mencionado, la IL13 se ha propuesto como un poderoso mediador de fibrosis, en especial en el contexto de reparación posterior a un fenómeno inflamatorio^{13,26,27}. Habitualmente, una vez establecido el fenómeno inflamatorio, un cambio en la respuesta inmune desde el perfil Th1 al perfil Th2 conduce a un freno a la inflamación e inicia la reparación del tejido¹³. Citoquinas del perfil Th2, especialmente la IL13, resultan fundamentales en este cambio de perfil linfocitario. Este fenómeno se estudió en enfermedades extrapulmonares como la esquistosomiasis, así como en patologías pulmonares como el asma bronquial, en la cual la IL13 juega un rol central en el remodelado y en la fibrosis bronquiolar^{28,29}. En la esclerosis sistémica, la IL13 demostró estar relacionada con el desarrollo de fibrosis cutánea y pulmonar¹¹. Finalmente, se sabe que en la actualidad la IL13 está involucrada en la patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), siendo un potencial blanco para tratamientos dirigidos³⁰. Dada esta evidencia, decidimos estudiar a la IL13 como un posible factor pronóstico en la EPI asociada a AR. Nuestros resultados parecen apoyar esta hipótesis. Un estudio publicado recientemente apoya el rol de la IL13 como indicador de severidad en este contexto clínico, aunque no abordó su rol como marcador pronóstico³¹.

Dado que los pacientes con EPI asociada a AR y valores elevados de IL13 presentan peor pronóstico, es válido proponer que el bloqueo de la IL13 podría resultar beneficioso en estos casos. Un anticuerpo monoclonal anti IL13 se estudió con éxito para el tratamiento de la dermatitis atópica, aunque hasta la fecha no se han desarrollado estudios en el contexto de EPI asociada a AR³². Sin embargo, existe un grupo de drogas utilizadas ampliamente en el tratamiento de la AR con la capacidad de inhibir la cascada intracelular que sigue a la unión de la IL13 a su receptor de membrana. La IL13, al igual que otras citoquinas, utiliza la vía de JAK/STAT (especialmente JAK1 y JAK 3) para mediar sus acciones a nivel intracelular³³. Los inhibidores de JAK, como el tofacitinib, bari-

citinib y upadacitinib, han sido aprobados para el tratamiento de la AR y son capaces de bloquear estas quinasas (especialmente JAK1)^{34,35}. En consecuencia, estos agentes aparecen como una opción interesante para el tratamiento de pacientes con AR y EPI, no solo por su habilidad para frenar el fenómeno inflamatorio, sino por su potencial efecto antifibrótico. En consonancia con estos datos, un estudio demostró una baja incidencia de EPI en pacientes con AR tratados con tofacitinib comparados con placebo³⁶.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, si bien el trabajo se desarrolló de forma prospectiva, el seguimiento no pudo realizarse en una proporción importante de pacientes, lo cual pudo haber sesgado los resultados. Con respecto al seguimiento, es importante aclarar que, si bien se estandarizó en el protocolo, no fue posible realizarlo a intervalos regulares en todos los pacientes, lo cual se vincula a la naturaleza observacional del estudio. En segundo lugar, para establecer una relación entre el pronóstico y los valores de IL13 hubiera sido interesante repetir la determinación de IL13 luego del seguimiento para determinar el impacto del cambio en los valores plasmáticos de IL13 en la evolución de la CVF. En tercer lugar, no pudo alcanzarse el tamaño muestral calculado inicialmente, aunque finalmente esto no fue un obstáculo para demostrar la asociación entre los valores plasmáticos de IL13 y la caída de la CVF%, pero sí podría haber generado falta de poder para obtener resultados más precisos. Finalmente, el estudio se realizó en un centro único, con el consecuente riesgo de sesgo de selección.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio es el primero en analizar el rol de la IL13 en pacientes con AR y EPI, y aporta datos que, de confirmarse, podrían tener implicancias pronósticas y terapéuticas. Sin embargo, consideramos que nuestros resultados deben ser validados por otros estudios prospectivos, con mayor cantidad de pacientes, idealmente multicéntricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rooney BK, Silman AJ. Epidemiology of the rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:91-7. doi: 10.1097/00002281-199903000-00002.
2. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998;19:667-85. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70109-x.
3. Zou Y-Q, Li Y-S, Ding X-N, Ying Z-H. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatol Int* 2012;32:669-73. doi: 10.1007/s00296-010-1665-1.
4. Richman NC, Yazdany J, Graf J, Chernitskiy V, Imboden JB. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis in a multiethnic cohort of predominantly Hispanic and Asian patients. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:92-7. doi: 10.1097/MD.0b013e318289ce01.
5. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernández-Pérez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis. Interstitial lung disease associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
6. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91. doi: 10.1002/acr.21986.
7. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Uden JH Van, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322-8. doi: 10.1183/09031936.00092309.
8. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:28-38. doi: 10.1007/s11926-017-0701-5.
9. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1403-12. doi: 10.1164/rccm.201411-1950OC.
10. Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrow JH, et al. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF- β independent. *J Immunol* 2004;173:4020-9. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4020.
11. Sivakumar P, Ntoliou P, Jenkins G, Laurent G. Into the matrix: targeting fibroblasts in pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(5):462-9. doi: 10.1097/MCP.0b013e328356800f.
12. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis: an integral model. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1161-72. doi: 10.1164/rccm.201312-2221PP.
13. Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004;4:583-94. doi: 10.1038/nri1412.
14. Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA, Ascherman DP, Rosas IO. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: Shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev Invest Clin* 2015;67:280-6.
15. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.

18. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54. doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
20. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720-35. doi: 10.1183/09031936.05.00034905.
21. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):954-60. doi: 10.1136/ard.2007.084459.
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Directrices para comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit* 2008;22:144-50. doi: 10.1157/13119325.
23. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:3183-94. doi: 10.1172/JCI28756.
24. Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: Advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2619-33. doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2619::AID-ANR1>3.0.CO;2-V.
25. Paulin F, Mercado JF, Fernández ME, Caro FM, Alberti ML, Fassola LA. Correlation between lung and joint involvement in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A cross-sectional study. *Rev Investig Clin* 2018;70:76-81. doi: 10.24875/RIC.18002474.
26. Chun-Geun Lee, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Kotliansky V, et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor β 1. *J Exp Med*. 2001;194:809-21. doi: 10.1084/jem.194.6.809.
27. Sarwar M, Samuel CS, Bathgate RA, Stewart DR, Summers RJ. Enhanced serelaxin signalling in co-cultures of human primary endothelial and smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*. 2016;173(4):484-96. doi: 10.1111/bph.13371.
28. Ferreira R de CDS, Montenegro SML, Domingues ALC, Bandeira AP, Silveira CADM, Leite LAC, et al. TGF beta and IL13 in schistosomiasis mansoni associated pulmonary arterial hypertension; a descriptive study with comparative groups. *BMC Infect Dis*. 2014;14:1-7. doi.org/10.1186/1471-2334-14-28229.
29. Nakamura Y, Suzuki R, Mizuno T, Abe K, Chiba S, Horii Y, et al. Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodelling with bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1152-61. doi: 10.1111/cea.12710.
30. Wijsenbeek MS, Kool M, Cottin V. Targeting interleukin-13 in idiopathic pulmonary fibrosis: From promising path to dead end. *Eur Respir J* 2018;52(6). doi: 10.1183/13993003.02111-2018.
31. Hussein MS, El-Barbary AM, Nada DW, Gaber RA, Elkhalil RM, Aboelhawa MA. Identification of serum interleukin-13 and interleukin-13 receptor subunit expressions: Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Int J Rheum Dis* 2021;24:591-598. doi: 10.1111/1756-185X.14084.
32. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018 May;78:863-871. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.017.
33. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Gharibi T, Babaloo Z. Interleukin-13 as an important cytokine: A review on its roles in some human diseases. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2015;62(4):341-78. doi: 10.1556/030.62.2015.4.2.
34. Dhillon S. Tofacitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2017;77:1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9.
35. Al-Salama ZT, Scott LJ. Baricitinib: a review in rheumatoid arthritis. *Drugs* 2018;78:761-72. doi.org/10.1007/s40265-018-0908-4.
36. Citera G, Mysler E, Madariaga H, Cardiel MH, Castañeda O, Richette P, et al. Low interstitial lung disease event rate in patients with rheumatoid arthritis: pooled post hoc analysis of data from the tofacitinib clinical development program. *Arthritis Rheumatol* 2017;42:23-6.

Artículo original

Taller de concordancia en la evaluación de imágenes capilaroscópicas

Reliability of nailfold videocapillaroscopy workshop

Pía Izaguirre², Félix Enrique Romanini¹, Marta Mamani¹, Sandra Fabiana Montoya², Javier Toibar², Santiago Catalán Pellet³, Ana Irene Sirera³, Lelly Dueñas⁴, Natalia Cucchiario⁵, Mario Cousseau⁶, Carlos Alberto Orellana González⁴, Yucra Demelza³, Elda Rossella Tralice¹, Alan Juan Raschia³, María Josefina Molina³, María Verónica Lencia³, Gabriela Vanesa Espasa³, Miguel Alex Linarez Martínez³, Vanessa Viviana Castro Coello³, Aldo García³, María Sofía Velloso³, Paula Alejandra González³, Noelia Fernanda German³, Silvana Conti³, Florencia Savy³, Julieta Silvana Morbiducci¹, Mariano Rivero⁷, Leandro José Saavedra⁸, Mirtha Rosa Sabelli⁹, Jonathan Eliseo Rebak¹⁰, Romina Rojas Tessel¹¹, Laura Sorrentino¹⁰, Viviana Lorena Gervasoni¹³, María Beatriz Marcantoni¹⁴, Ana Lía Gervilla de Cafrune¹⁵, Julio Got¹⁶, Gabriela Sánchez¹⁷, Gerardo Castorino¹⁸, Lucila García¹², Pierina Sansinanea¹⁹, María Natalia Tamborena¹

RESUMEN

Introducción: la capilaroscopia es un método no invasivo que permite observar la microvasculatura en el área periungueal. Los resultados informados pueden ser altamente variables entre distintos observadores. A lo largo del tiempo surgieron métodos cuantitativos y semicuantitativos para mejorar la reproducibilidad.

Objetivos: conocer el nivel de acuerdo intra e interobservador al informar los diferentes patrones capilaroscópicos en individuos con diferente nivel de entrenamiento.

Materiales y métodos: estudio de corte transversal. Participaron médicos reumatólogos especialistas y en formación que habían realizado previamente un curso virtual de capacitación en capilaroscopia. Recibieron 40 imágenes capilaroscópicas proyectadas en una presentación de PowerPoint y debían responder a través de un cuestionario digital. Se evaluó la concordancia de respuestas intra e interobservador.

Resultados: se encontró un alto nivel de concordancia global con un kappa 0,66 IC 95% (0,63-0,70) $p < 0,0000$. También en otros grupos como reumatólogos en formación: kappa 0,65 IC 95% (0,60-0,71) $p = 0,0000$, y médicos reumatólogos: kappa 0,67 IC 95% (0,62-0,72) $p = 0,0000$.

Conclusiones: el nivel de concordancia encontrado fue globalmente alto, independientemente del nivel de entrenamiento de los profesionales, y de ser o no reumatólogo. La concordancia fue superior cuando se comparó a quienes tenían más de 4 años de experiencia en la realización de videocapilaroscopia.

¹ Hospital Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Hospital Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Hospital Materno Infantil de Salta, Salta, Argentina

⁶ Policlínica Privada de La Paz, Tandil, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁷ Hospital Municipal de Alberti, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁸ Consultorio de Reumatología, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹¹ Hospital del Milagro, Salta, Argentina

¹² Hospital San Martín de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹³ Consultorio Urquiza, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹⁴ Hospital Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁵ Hospital San Roque de Jujuy, Jujuy, Argentina

¹⁶ Instituto Humanitas, Resistencia, Chaco, Argentina

¹⁷ Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina

¹⁸ Hospital Español Mendoza, Mendoza, Argentina

¹⁹ Hospital Zatti, Viedma, Río Negro, Argentina

Palabras clave: videocapilaroscopia; reproductibilidad intra-interobservador; esclerosis sistémica; coeficiente de correlación.

Contacto de la autora: Natalia Tamborenea

E-mail: nataliatamborenea@hotmail.com
Fecha de trabajo recibido: 03/11/22
Fecha de trabajo aceptado: 19/11/22

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

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (223-227)

Key words: videocapillaroscopy; intra-observer reproducibility; systemic sclerosis; correlation coefficient.

ABSTRACT

Introduction: videocapillaroscopy is a non-invasive method that allows the observation of the microvasculature in the periungual area. Reported results can be highly variable between different observers. Over time, quantitative and semi-quantitative methods emerged to improve reproducibility.

Objectives: to know the level of intra and interobserver agreement when reporting the different capillaroscopic patterns in individuals with different levels of training.

Materials and methods: cross section study. Specialist rheumatologists and those in training who had previously completed a virtual capillaroscopy training course participated. They received 40 capillaroscopic images projected in a PowerPoint presentation and had to issue their response through a digital questionnaire. Concordance of intra and interobserver responses was evaluated.

Results: a high level of global agreement was found with a kappa 0.66 CI 95% (0.63-0.70) $p < 0.0000$, also in other groups such as rheumatologists in training: kappa 0.65 CI 95% (0.60-0.71) $p = 0.0000$, physicians rheumatologists: kappa 0.67 95% CI (0.62-0.72) $p = 0.0000$.

Conclusions: the level of agreement found was globally high, regardless of the level of training of the professionals, and whether or not they were a rheumatologist. Concordance was higher when compared to those who had more than 4 years of experience performing videocapillaroscopy.

INTRODUCCIÓN

La videocapillaroscopia es un método no invasivo que permite observar la microvasculatura del lecho ungueal. Constituye una herramienta fundamental para el abordaje de los pacientes que presentan fenómeno de Raynaud, incluso contribuye al diagnóstico de patologías asociadas al tejido conectivo¹.

Para este procedimiento se pueden utilizar diferentes instrumentos ópticos como el dermatoscopio, oftalmoscopio, microscopio de luz (estereoscopio) y microscopio USB; sin embargo, el *gold standard* es el videocapillaroscopio digital, el cual permite valorar las anomalías microvasculares de forma dinámica, con un aumento óptico adecuado (200x)².

Para informar los hallazgos observados en cada paciente existen métodos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos³. Estos últimos se han agregado a fin de mejorar la reproducibilidad y de esta forma convertir a la capillaroscopia en una herramienta confiable y estandarizada para adoptarla en la práctica clínica o en el área de investigación.

Los pacientes con esclerosis sistémica (ES) muestran alteraciones en los capilares unguea-

les, incluso desde estadios previos al diagnóstico. Dichas alteraciones se relacionan con el número, morfología y arquitectura de la microvasculatura y además pueden presentar fenómenos de microhemorragias. La detección de estas alteraciones microvasculares es de alto valor predictivo positivo y convierte a la capillaroscopia en una herramienta muy útil para orientar al diagnóstico de esta entidad y otras patologías del tejido conectivo.

Las anomalías microvasculares visualizadas mediante este estudio se encuentran dentro de los criterios de clasificación para ES del American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (ACR/EULAR 2013)⁴, con lo cual resulta muy importante contar con profesionales adecuadamente capacitados, tanto para la identificación de patrones normales como el patrón específico de ES.

Existen pocos estudios que analizan la variabilidad de lectura de capillaroscopias entre observadores, por lo cual en el presente estudio nos proponemos evaluar la concordancia intra e interobservador en la lectura de diferentes capillaroscopias entre profesionales con diferentes grados de entrenamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron médicos reumatólogos especialistas y en formación que realizaron voluntariamente un curso virtual de capacitación y actualización en videocapilaroscopia. En dicho curso participaron 80 médicos, y luego de finalizado, se los invitó a asistir a un taller organizado por el Grupo de Estudio de Esclerosis Sistémica de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR), que se realizó en noviembre de 2020 mediante un encuentro virtual a través de la plataforma Zoom de la SAR.

Accedieron a participar 39 médicos, que recibieron 40 imágenes capilaroscópicas proyectadas en una presentación de PowerPoint seleccionadas del banco de imágenes del Servicio de Reumatología del Hospital Rivadavia, de las cuales 10 correspondían a imágenes repetidas e intercaladas a fin de evaluar la concordancia intraobservador.

Todos los observadores tuvieron la misma cantidad de tiempo para observar la imagen y emitir su respuesta a través de un cuestionario de Google diseñado para tal fin. Las imágenes correspondían a pacientes sanos y con patologías del tejido conectivo. Las opciones de respuesta podían ser: a) capilaroscopia normal; b) estudio con alteraciones capilaroscópicas inespecíficas; c) patrón SD (esclerodermiforme).

Se interrogó sobre los años de graduación, especialidad médica, años de experiencia, entrenamiento y capacitación en capilaroscopia.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para el análisis general de las variables en estudio. Se utilizó para las variables continuas media y desvío estándar (DS), o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución; las variables categóricas se describieron como porcentajes.

Para evaluar el nivel de acuerdo entre los observadores se empleó el test de concordancia con el coeficiente kappa (k). Se consideró acuerdo bajo a un valor de k de 0,2-0,4, intermedio de 0,4- 0,6 y alto cuando el valor de k fue superior a 0,6.

RESULTADOS

Las características de los participantes se muestran en la Tabla 1. En total, se incluyeron 39 médicos que asistieron al taller. Uno de los médicos, que contaba con mayor experiencia en capilaroscopia, fue considerado como el *gold*

standard para las comparaciones. El 64,1% (n=24) de los participantes era médico con título de especialista en Reumatología y el 38,5% (n=15) médico cursando la carrera de especialista en Reumatología de la SAR.

La mediana de tiempo desde la graduación como médicos fue de 13 años RIC (2-44) entre los profesionales intervinientes. La mediana de tiempo de experiencia en videocapilaroscopia fue de 2 años RIC (1-31) entre los participantes. La mediana del número de capilaroscopias realizadas en un mes habitual de trabajo fue de 8 RIC (0-90). La mediana de cursos de capacitación en capilaroscopia en los últimos tres años fue de 1 RIC (0-12) curso.

En relación al equipamiento, el 58,9% (n=23) de los profesionales manifestó utilizar videocapilaroscopia, el cual es el *gold standard* para realizar el estudio, el 12,8% (n=5) de ellos usaba habitualmente un microscopio óptico y el 26,5% (n=10) microscopio digital.

Al analizar la concordancia (Tabla 2) entre el *gold standard* y el resto de los participantes en forma global, se halló un alto nivel de acuerdo: k 0,66 IC 95% (0,63-0,70) p<0,0000, con un EE de 0,0193, Z de 33,7013.

Al comparar el *gold standard* con las respuestas emitidas por los reumatólogos en formación (carrera de especialista), el k fue de 0,65 IC 95% (0,60-0,71) p=0,0000, con un EE de 0,0280, Z de 21,85.

Cuando se comparó el *gold standard* con las respuestas emitidas por los médicos reumatólogos, se obtuvo un k de 0,67 IC 95% (0,62-0,72) p=0,0000, con un EE de 0,0265.

Posteriormente se tuvieron en cuenta los años de experiencia en la realización de videocapilaroscopia. Para ello, se dividió al grupo en dos: grupo 1, aquellos con menos de 4 años de experiencia, y grupo 2, profesionales con 4 años o más de entrenamiento. Al comparar el grupo 1 con el *gold standard*, el k fue de 0,65 IC 95% (0,60-0,70) p=0,0000, con un EE de 0,0252, Z de 26,06, y el grupo 2 con el *gold standard* k 0,73 IC 95% (0,673-0,789) p=0,0000, con un EE de 0,0297, Z de 22,32.

En el análisis de concordancia intraobservador, el nivel de acuerdo fue también alto: k 0,63 IC 95% (0,61-0,66) p<0,0000, con un EE de 0,0189, Z de 32,6003.

En forma global, al momento de escribir una imagen como DS, se encontró mayor nivel de acuerdo que entre las imágenes normales y las específicas.

Tabla 1: Características de los participantes

	Total n=39
Años de médico, mediana (RIC)	13 (2-44)
Reumatólogos especialistas, n (%)	24 (64,1%)
Reumatólogos en formación, n (%)	15 (38,5%)
Años de experiencia en VCP, mediana (RIC)	2 (1-31)
VCP mensuales, mediana (RIC)	8 (0-90)
Cursos VCP en los últimos 3 años, mediana (RIC)	1 (0-12)

VCP: videocapilaroscopia; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2: Correlación interobservador de las lecturas capilaroscópicas.

	Coefficiente kappa	p
Todos médicos de referencia	0,66 IC 95% (0,63-0,70)	p<0,0000
Reumatólogos especialistas	0,65 IC 95% (0,60-0,71)	p=0,0000
Reumatólogos en formación	0,67 IC 95% (0,62-0,72)	p=0,0000
Menos de 4 años de experiencia en VCP	0,65 IC 95% (0,60-0,70)	p=0,0000
Más de 4 años de experiencia en VCP	0,73 IC 95% (0,673-0,789)	p=0,0000

VCP: videocapilaroscopia.

DISCUSIÓN

La reproducibilidad de un estudio complementario operador dependiente es esencial para la confiabilidad de los resultados informados y la toma de decisiones médicas. La capilaroscopia es una herramienta con utilidad diagnóstica y de seguimiento. Mediante la identificación de patrones vasculares determinados adquiere un importante rol, tanto en la práctica clínica como en el área de investigación.

Este trabajo se centró esencialmente en investigar el grado de acuerdo en la interpretación de distintas imágenes capilaroscópicas, tanto normales como anormales, entre profesionales médicos con diferentes grados de experiencia.

El nivel de concordancia hallado fue globalmente alto, independientemente del nivel de entrenamiento de los profesionales, y de ser o no reumatólogo. La concordancia fue superior cuando se comparó a quienes tenían más de 4 años de experiencia en la realización de videocapilaroscopia.

Algunos estudios previos arrojan resultados similares. Hofstee et al.⁵ analizaron la concordancia inter e intraobservador de la lectura de 50 imágenes de forma cuantitativa y cualitativa por seis observadores. Reportaron valores altos en los parámetros cuantitativos interobservador con coeficientes k de entre 0,75 y 0,87, y para intraobservador, k de entre 0,84 y 0,92. El

análisis cualitativo mostró reproducibilidad variable según el tipo de alteración; para algunas fue muy buena (intraobservador k 0,71 a 0,8) y para otras como capilares bizarros y tortuosos (k 0,21 y 0,39). El análisis intraobservador, no obstante, fue mejor con k 0,68 a 0,76.

Otro estudio, que evaluó concordancia con parámetros cualitativos de 50 imágenes (patrón SD o patrón no SD) por 11 observadores, obtuvo un excelente grado de concordancia con un alto valor de k 0,92 interobservador y k 0,94 intraobservador⁶.

Dindsdale et al. analizaron la lectura capilaroscópica cuali y cuantitativa de 179 pacientes sanos con fenómeno de Raynaud primario y ES por 10 expertos en este estudio. La concordancia intraobservador fue mayor que la inter, con un k de 0,93 y 0,78 respectivamente⁷.

Como limitaciones, nuestro estudio evaluó la lectura de imágenes capilaroscópicas de forma cualitativa y, a su vez, sin discriminar entre los tipos de patrón SD, pudiendo esto magnificar el grado de concordancia obtenido. Asimismo, la mayoría de las imágenes correspondía a un patrón SD, lo cual pudo haber inclinado los resultados hacia una mayor concordancia global.

Como posible sesgo, el taller de lectura de imágenes se llevó a cabo a continuación de un curso de capacitación, lo cual pudo haber influenciado en los resultados encontrados.

CONCLUSIONES

Este estudio apoya otras publicaciones que avalan a la capilaroscopia como herramienta reproducible para evaluar la microvasculatura ungueal en pacientes sanos y con enfermedades asociadas al tejido conectivo. Es la primera vez que se realiza este estudio en Argentina, y los resultados obtenidos resultan de especial interés ya que convierten a la videocapilaroscopia en una herramienta confiable para utilizar como medida de resultado en los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu P-C, Huang M-N, Kuo Y-M, Hsieh S-C, Yu C-L. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *J Formos Med Assoc* 2013;112:482-488.
2. Colmenares-Roldán LM, Velásquez-Franco CJ, Mesa-Navas MA. Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2016;23:250-258.
3. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020;19:102458.
4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-2747.
5. Hofstee HMA, Serné EH, Roberts C, Hesselstrand R, Scheja A, Moore TL, et al. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment. *Rheumatology* 2012;51:749-755.
6. Boulon C, Blaise S, Lazareth I, Le Hello C, Pistorius M-A, Imbert B, et al. Reproducibility of the scleroderma pattern assessed by wide-field capillaroscopy in subjects suffering from Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2017;56(10):1780-1783. doi: 10.1093/rheumatology/kex282.
7. Dinsdale G, Moore T, O'Leary N, Tresadern P, Berks M, Roberts C, et al. Intra- and inter-observer reliability of nailfold videocapillaroscopy - A possible outcome measure for systemic sclerosis-related microangiopathy. *Microvasc Res* 2017;112:1-6.

Casos clínicos

Vasculitis leucocitoclástica posterior a vacuna contra la COVID-19

Leukocytoclastic vasculitis after COVID-19 vaccine

Federico Ceccato¹, Josefina T. Weidmann², Paula Difilippo³, Agustina Albrecht³

¹ Sección Reumatología, Sanatorio Premed, Santa Fe, Argentina

² Sección Dermatología, Sanatorio Premed, Santa Fe, Argentina

³ Servicio de Anatomía Patológica, Sanatorio Premed, Santa Fe, Argentina

Palabras clave: vacunas; vasculitis; vacunas contra la COVID-19; evento adverso atribuible a la vacunación.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (228-231)

Contacto del autor: Federico Ceccato

E-mail: fceccatogaray@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 22/08/22

Fecha de trabajo aceptado: 06/12/22

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

Key words: vaccines; vasculitis; COVID-19 vaccine; adverse event following immunization.

RESUMEN

Varios reportes comunicaron diferentes tipos de vasculitis en asociación temporal con una variedad de vacunas, y más recientemente con las vacunas para enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Sin embargo, la escasez de estudios controlados y la heterogeneidad metodológica de los reportes no permiten una conclusión clara sobre su relación causal. Informamos el caso de un varón que desarrolló vasculitis leucocitoclástica, confirmada por biopsia de piel y sin compromiso sistémico, luego de la inmunización contra la COVID-19 con la vacuna de AstraZeneca.

ABSTRACT

Several reports have described different types of vasculitis in temporal association with a variety of vaccines, and more recently with vaccines for COVID-19 disease. However, the scarcity of controlled studies and the methodological heterogeneity of the reports do not allow a clear conclusion about its causal relationship. We report the case of a male who developed leukocytoclastic vasculitis, confirmed by skin biopsy and without systemic involvement, after the second dose of AstraZeneca's anti-COVID-19 vaccine.

INTRODUCCIÓN

Desde el siglo XVIII -comenzando con la inoculación de Janner con suero de vaca como medio de inmunización contra la viruela, seguida por Pasteur quien perfeccionó la técnica y desarrolló vacunas adicionales- la práctica de la vacunación se ha convertido en una de las piedras angulares de la medicina moderna. Sin

embargo, existen datos en la literatura sobre la aparición de una amplia gama de manifestaciones autoinmunes relacionadas con la administración de distintos tipos de vacunas. Estas abarcan el desarrollo de autoanticuerpos, manifestaciones limitadas a un órgano específico y manifestaciones sistémicas, incluso con enfermedades bien definidas (como lupus eritema-

toso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome Sjögren, vasculitis)¹⁻⁴.

Recientemente algunos reportes informaron la aparición de casos de vasculitis, de nuevo comienzo o recurrencias, posterior a la vacunación contra la COVID-19^{5,6}.

El objetivo de este trabajo es comunicar un caso de vasculitis leucocitoclástica posterior a la inmunización con vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) de AstraZeneca-Oxford.

Caso clínico

Paciente masculino, de 49 años de edad, derivado a la consulta externa de Reumatología por lesiones cutáneas en brazos, abdomen y piernas.

Relata que en junio de 2021 recibe la primera dosis de la vacuna anti-COVID-19 (AZD1222), evolucionando 2-3 días después con lesiones purpúricas periumbilicales y en la cara anterior del muslo, lesiones que persisten y por las cuales el paciente no acude a la consulta médica. Dos meses después recibe la segunda dosis de la vacuna anti-COVID-19 (AZD1222), y a los 2-3 días posteriores, las lesiones se exacerban y extienden. El resto del interrogatorio, sin particularidades.

Antecedentes patológicos: hipertensión arterial, 4 meses antes infección aguda por COVID-19 y fibrilación auricular aguda. Tratamiento actual: bisoprolol 5 mg/día, valsartán 160 mg/día y lercanidipina 10 mg/día.

Examen físico: lesiones purpúricas, maculopapulosas (palpables) en abdomen, cara interna de brazos y miembros inferiores, con predominio periumbilical, glúteos y dorso de pies (Figura 1). Resto del examen físico, sin particularidades.

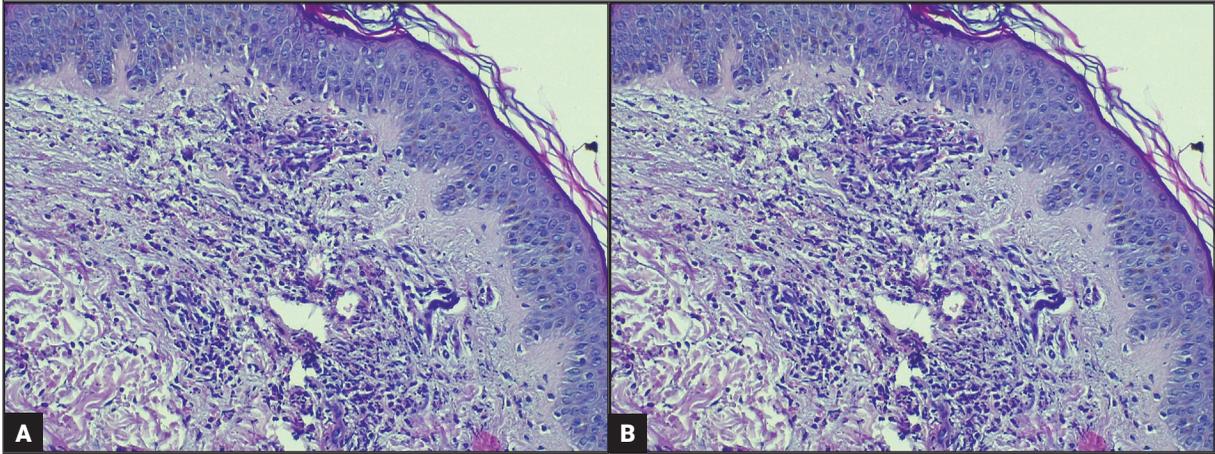
Laboratorio: hemograma, plaquetas, función renal, hepatograma y sedimento orina, normales. FAN (-), ANCA P y C (-), MPO y PR3 (-), crioglobulinas (-), C3 y C4 normal, VIH (-), VHC (-), VHB AgS (-), hisopado PCR SARS-CoV-2 (-). Se descarta infección activa y compromiso sistémico. La biopsia de piel informa vasculitis leucocitoclástica (Figura 2). Comienza tratamiento con meprednisona 8 mg vía oral con resolución del cuadro, buena evolución y sin recaídas en los 6 meses posteriores.

Se comunica como evento adverso probablemente atribuible a la vacunación y/o inmunización (ESAVI) al Programa Provincial de Farmacovigilancia de la provincia de Santa Fe.

Figura 1: Lesiones purpúricas, maculopapulosas.



Figura 2: Epidermis con leve hiperqueratosis con patrón en cesta. Dermis superficial con eritrocitos extravasados, pequeños vasos superficiales, congestivos e infiltrado inflamatorio linfocitario, con aislados eosinófilos y polimorfonucleares que se disponen a nivel perivascular, con compromiso de la pared capilar y carioexis. Hallazgos histológicos vinculables a vasculitis leucocitoclástica. A) HyE 40X; B) HyE 10X.



DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas se han notificado casos de vasculitis en asociación con una variedad de vacunas, especialmente influenza, bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y virus de la hepatitis B, entre otras. Los tipos de vasculitis más frecuentemente comunicados fueron: vasculitis cutáneas, púrpura de Schonlein-Henoch, enfermedad Kawasaki, vasculitis asociada ANCA, arteritis células gigantes/polimialgia reumática (ACG/PMR) y panarteritis nodosa (PAN)^{1,2}.

Debido a la pandemia de SARS-CoV-2 se desarrollaron otros tipos de vacunas con nuevas tecnologías, como las vacunas de ARNm (no incluyen adyuvantes) o las vectorizadas por virus. Varios estudios demostraron un perfil general seguro y eficaz de estas vacunas, incluso en pacientes con enfermedades inmunitarias conocidas, aunque aún falta tiempo y observación para comprender los efectos a largo plazo o la seguridad con respecto a eventos menos frecuentes^{7,8}.

Recientemente se informaron diversos fenómenos autoinmunes, incluidos casos de vasculitis, de nuevo comienzo o recaídas, sistémicas o limitadas a un órgano, asociadas de manera temporal a las diferentes vacunas aprobadas contra la COVID-19^{5,6,9,10}. Los tipos de vasculitis más frecuentemente descriptos en la literatura son vasculitis cutáneas, vasculitis IgA y asociada a ANCA, entre otras, y las vacunas más utilizadas fueron las vacunas ARNm, pero también las vectorizadas por virus y a virus inactivados. La mayoría de los reportes demostró que los

pacientes resolvieron el cuadro sin secuelas y con tratamiento específico. En nuestro caso, informamos un paciente que desarrolló vasculitis leucocitoclástica, sin compromiso sistémico, luego de la aplicación de la vacuna anti-COVID-19 de AstraZeneca.

Mettler et al. analizaron reportes relacionados con las vacunas contra la COVID-19 extraídos de VigiBase (una base de datos de la Organización Mundial de la Salud -OMS- que contiene informes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de más 130 países) y observaron 147 casos de ACG, 290 casos de PMR y 9 casos de ACG con PMR. De los 446 pacientes, los casos notificados con vacuna ARNm fueron el 61,9% y con vacuna vector viral, el 37,4%¹¹. No obstante, la heterogeneidad de los informes respecto de las características clínicas, la epidemiología y sobre todo el método diagnóstico, hacen que la comparación de datos y las conclusiones sean dificultosas.

Semejante a las infecciones virales, y en el contexto del concepto de mosaico de autoinmunidad, las manifestaciones de autoinmunidad asociadas a vacunas se han atribuido a la reactividad cruzada entre antígenos (mimetismo molecular) o al efecto del adyuvante¹. Este efecto adyuvante se relaciona con el síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), descripto por Shoenfeld y Agmon-Levin en 2011¹². Otro mecanismo es la activación del espectador (*bystander activation*) que conduce a células T autorreactivas, activación policlonal y propagación de epítomos¹. Recien-

temente ha cobrado fuerza el papel que desempeñan las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en la autoinflamación y la interacción de algunos adyuvantes vacunales clínicamente relevantes (aluminio, emulsiones, saponinas, entre otros), que activan el inflammasoma NLRP3, liberan IL1 β e inducen "NETosis"¹³. Los NET son muy proinflamatorios y proporcionan un estímulo antigénico sostenido. Quizás la asociación entre un "adyuvante" de estas vacunas nuevas -como las nanopartículas lipídicas o al mismo ARN contenido en la vacuna, que se presenta como antígeno y adyuvante, o bien otros excipientes- predispone al desarrollo de dichos síndromes autoinmunes en individuos genética e inmunológicamente predispuestos^{9,14}. Sin embargo, los mecanismos patogénicos entre las vacunas y las manifestaciones autoinmunes son complejos y aún no están completamente dilucidados.

Aún es tema de debate si la vacunación debe considerarse un posible factor de riesgo para inducir cualquier manifestación clínica de vasculitis. Diferentes estudios epidemiológicos no pudieron encontrar un nexo causal¹⁵. Además, un mismo tipo de vasculitis puede tener diferentes causas y un mismo agente puede inducir diferentes tipos de vasculitis, por lo tanto, la relación de causalidad sería difícil de establecer¹⁶.

Nuestro trabajo suma evidencia sobre la posible asociación entre la vasculitis y las nuevas vacunas contra la COVID-19. Creemos que los beneficios de la vacunación superan considerablemente este y otros potenciales riesgos, muy poco frecuentes en relación con los millones de dosis administradas. Además, es importante continuar el monitoreo y la comunicación científica de estos eventos, no solo para evaluar la seguridad, sino para mantener la confianza en el procedimiento de inmunización y promover el desarrollo de vacunas más seguras y personalizadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res* 2015;100:190-209. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003.
- Felicetti P, Trotta F, Bonetto C, et al. Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization. A descriptive analysis across three international databases. *Vaccine* 2016;34(51):6634-6640. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.027.
- Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* 2005;38(3):235-245. doi: 10.1080/08916930500050277.
- Olivieri B, Betterle C, Zanoni G. Vaccinations and autoimmune diseases. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(8):815. doi: 10.3390/vaccines9080815.
- Abdelmaksoud A, Wollina U, Temiz SA, Hasan A. SARS-CoV-2 vaccination-induced cutaneous vasculitis: Report of two new cases and literature review. *Dermatologic Therapy* 2022; 35(6): e15458. doi:10.1111/dth.15458.
- Sugita K, Kaneko S, Hisada R, et al. Development of IgA vasculitis with severe glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *CEN Case Rep* (2022). doi: 10.1007/s13730-022-00695-1.
- Lai CC, Chen IT, Chao CM, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. COVID-19 vaccines: concerns beyond protective efficacy and safety. *Expert Rev Vaccines* 2021;20(8):1013-1025. doi: 10.1080/14760584.2021.1949293.
- Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis* 2021;80(10):1306-1311. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220272.
- Jara LJ, Vera-Lastra O, Mahroum N, Pineda C, Shoenfeld Y. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand? *Clin Rheumatol* 2022;41(5):1603-1609. doi: 10.1007/s10067-022-06149-4.
- Izci-Duran T, Turkmen E, Dilek M, Sayarlioglu H, Arik N. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. *Rheumatol Int* 2021;41(8):1523-1529. doi: 10.1007/s00296-021-04914-3.
- Mettler C, Jonville-Bera AP, Grandvuillemin A, Treluyer JM, Terrier B, Chouchana L. Risk of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: a global pharmacovigilance study. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(2):865-867. doi: 10.1093/rheumatology/keab756.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36(1):4-8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
- Kashir J, Ambia AR, Shafqat A, Sajid MR, AlKattan K, Yaqinuddin A. Scientific premise for the involvement of neutrophil extracellular traps (NETs) in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). *J Leukoc Biol* 2022;111(3):725-734. doi: 1002/JLB.5COVR0621-320RR.
- Chen Y, Xu Z, Wang P, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2022;165(4):386-401. doi: 10.1111/imm.13443.
- Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, et al. Vasculitis as an adverse event following immunization. Systematic literature review. *Vaccine* 2016;34(51):6641-6651. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.026.
- Hoffman GS, Calabrese LH. Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(8):454-462. doi: 10.1038/nrrheum.2014.89.

Casos clínicos

Aneurismas de las arterias pulmonares en relación al síndrome de Hughes Stovin

Aneurysms of the pulmonary arteries in relation to Hughes Stovin syndrome

Brian Marcelo Abdala, Antonella Baroni, Ana Castelli, Julia Crema, Fernanda Beduino, Ignacio Jesús Masello, Romina Resta

RESUMEN

Servicio de Clínica Médica, Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina

Palabras clave: aneurismas pulmonares; síndrome de Hughes Stovin; Behçet.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (232-234)

Contacto de la autor: Brian Marcelo Abdala

E-mail: residentesclinicamedicahpr@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 18/11/22

Fecha de trabajo aceptado: 12/12/22

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

Key words: pulmonary aneurysms; Hughes Stovin syndrome; Behçet.

El síndrome de Hughes Stovin es una vasculitis de pequeños y grandes vasos, más frecuente en hombres jóvenes. Se manifiesta con trombosis y aneurismas. Inicia con tromboflebitis que evoluciona a aneurismas con eventual desenlace fatal por ruptura de los mismos. Algunos autores consideran el síndrome de Hughes Stovin como una variante de la enfermedad de Behçet. El diagnóstico es clínico y el tratamiento de primera línea son los corticoides y la ciclofosfamida. Frente a un caso de trombosis, la anticoagulación es controversial por el riesgo de sangrado. Presentamos el caso de un varón joven con cuadro clínico compatible en el cual se descartaron otras patologías con requerimiento de tratamiento quirúrgico por mala evolución clínica.

ABSTRACT

Hughes Stovin syndrome is characterized by small and big vessels vasculitis, more commonly presented in young men. Initially it manifests with thrombophlebitis and aneurysms which can cause fatal bleed due to rupture. Some authors consider Hughes Stovin syndrome as a variant of Behçet's disease. Diagnosis is made by clinical findings and the first line treatment are corticosteroids and cyclophosphamide. Anticoagulation is controversial due to the increased risk of hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hughes Stovin lo describieron por primera vez en 1959 los médicos John Patterson Hughes y Peter George Ingle Stovin, como una vasculitis sistémica de pequeños y grandes vasos. Es una enfermedad de baja frecuencia, de difícil diagnóstico y con implicancias serias por el riesgo de mortalidad debido a la ruptura de aneurismas, además por afectar a adultos jóve-

nes¹. Algunos autores consideran el síndrome de Hughes Stovin como una variante de la enfermedad de Behçet, vasculitis multisistémica que afecta a vasos de cualquier calibre^{2,3,4}.

Caso clínico

Paciente masculino, de 32 años de edad, con antecedente de esquizofrenia que consulta por cuadro de 2 meses de evolución de tos produc-

tiva y síndrome de impregnación que agrega posteriormente hemoptisis. Al examen físico se encuentran úlceras en cavidad oral y una única lesión ulcerada en el testículo derecho. Entre los exámenes de laboratorio se destacan: anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia y aumento de eritrosedimentación y proteína C reactiva.

Inicialmente se evalúan etiologías infecciosas con baciloscopia y GeneXpert de esputo, hemocultivos. Por evidenciarse en radiografía de tórax lesiones hiperdensas radiopacas bilaterales, se realiza tomografía axial computada (Figura 1) y reconstrucción posterior (Figura 2) para mejorar la caracterización que muestra lesiones informadas como compatibles con aneurismas micóticos, múltiples dilataciones aneurismáticas bilaterales en ramas de la arteria pulmonar (la de mayor tamaño en segmento apical del lóbulo inferior izquierdo, 77 mm diámetro máximo) y con defecto de relleno mural compatible con signos de trombosis en vena mesentérica compatible con trombosis crónica. Al mismo tiempo, se realiza ecocardiograma que descarta endocarditis e hipertensión pulmonar.

Se solicita perfil inmunológico (FAN, C3, C4), que se encuentra dentro de los parámetros normales.

Al obtenerse cultivos negativos, se desestima etiología infecciosa y, en contexto de antecedente de úlceras orales y genitales junto con la trombosis profunda de vena mesentérica y aneurismas de arteria pulmonar, se arriba a un diagnóstico presuntivo de síndrome de Hughes Stovin asociado a enfermedad de Behçet.

Durante la evolución en la internación el paciente permanece febril con episodios de hemoptisis franca por lo que se considera, junto con el Servicio de Cirugía Torácica, lobectomía inferior izquierda por encontrar aneurismas de mayor tamaño, volumen y alteración parenquimatosa adyacente caracterizada por áreas de consolidación alveolar satélites y aumento de la circulación de arterias bronquiales y colaterales en tomografía de control, pero al ceder la hemorragia, se decide conducta expectante y se descarta tratamiento endovascular dado el tamaño de los aneurismas.

Se realiza tratamiento médico con corticoides a altas dosis con monitoreo en cuidados críticos y posteriormente ciclofosfamida, la cual continúa ambulatoriamente con regular res-

puesta clínica en relación a la mala adherencia al tratamiento debiendo realizarse finalmente tratamiento quirúrgico por progresión de la enfermedad, con reiterados episodios de hemoptisis y evidencia de empeoramiento de las imágenes tomográficas.

Figura 1: Tomografía axial computada.



Figura 2: Reconstrucción posterior.



DISCUSIÓN

La causa de la enfermedad se desconoce. Se ha propuesto un origen autoinmune o viral. Se manifiesta con tromboflebitis y/o trombosis venosa profunda en vena cava, yugular, ilíaca, portal, intracardiaca y senos venosos cerebrales. Los eventos tromboticos generalizados son frecuentes, pero no tienden a propagarse porque los trombos están fuertemente adheridos a la pared del vaso afectado. También se presentan aneurismas de la arteria pulmonar y bronquiales, con trombos intra aneurismáticos. Los aneurismas pueden ser únicos, múltiples, uni o bilaterales. La presentación clínica típica del síndrome de Hughes Stovin se relaciona con ambas situaciones².

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los pacientes presentan tos, toracodinia, disnea, fiebre, hemoptisis y signos de hipertensión pulmonar.

La progresión natural inicia con tromboflebitis que evoluciona a aneurismas con posibilidad de desenlace fatal por ruptura de los mismos. La teoría inicial sugería que estos aneurismas se desarrollaban por cambios degenerativos en la pared de las arterias bronquiales, con cam-

bios consecuentes en los *vasa vasorum* de la arteria pulmonar^{2,4}.

La tomografía con contraste es de elección para el diagnóstico. No existen datos de laboratorio ni anticuerpos específicos asociados al síndrome de Hughes Stovin. Puede haber leucocitosis, anemia y reactantes de fase aguda elevados; en algunos casos se pueden encontrar ANCA positivos³.

Algunos autores consideran al síndrome de Hughes Stovin como una variante de la enfermedad de Behçet. Esta patología puede involucrar la piel y las mucosas con úlceras orales, genitales e intestinales, lesiones papulopustulosas o eritema nodoso, mono u oligoartritis, afectación ocular, neurológica y patología vascular. Se ha demostrado la asociación con el HLA-B51 en el 44% de los pacientes cuya presencia se asocia a mayor riesgo de enfermedad de Behçet, no así en el síndrome de Hughes Stovin¹. Cabe destacar que en nuestro caso no se realizó el estudio para positividad de este alelo por no disponer del mismo. Al faltar una prueba diagnóstica definitiva, el diagnóstico clínico se basa en criterios establecidos por el Grupo Internacional para el estudio de la enfermedad de Behçet con una especificidad y sensibilidad del 97%, si bien no existen criterios diagnósticos para el síndrome de Hughes Stovin².

El tratamiento de primera línea incluye corticoides a altas dosis y ciclofosfamida. Frente a un caso de trombosis, la anticoagulación es controversial por el riesgo de sangrado^{2,3}.

CONCLUSIONES

El síndrome de Hugh Stovin es una patología de muy baja frecuencia, pero con alta mortalidad debido al compromiso de las arterias pulmonares. Queremos destacar la sospecha clínica de esta entidad ante la presencia de aneurismas pulmonares ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento temprano pueden modificar la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández G, Florez F, Bastidas A, Bello M, Valle R, Londoño J, Reyes E, Santos P. Aneurisma de la arteria pulmonar en enfermedad de Behçet. *Revista Médica de Chile* 2020;138(1):82-87. doi: 10.4067/s0034-98872010000100012.
2. Moussa N, Znegui T, Snoussi M, Gargouri R, Bahloul Z, Abid S, Kammoun S. Recurrent haemoptysis revealing Hughes-Stovin syndrome. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* 2021;8(10):002810. doi: 10.12890/2021_002810.
3. Silva R, Escobar A, Vega R, Tapia R. Síndrome Hughes-Stovin. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2013;141(7). doi: 10.4067/S0034-98872013000700013.
4. Keskin M, Polat G, Ayrancı A, Karadeniz G, Üçsular D, Büyüksirin M, Yalnız E. Insidious Hughes Stovin syndrome: Journey from pulmonary embolism to pulmonary arterial aneurysm. *Turkish Thoracic Journal* 2020;21(5):350-353. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.19088.

Casos clínicos

El secreto que revelan los ojos. Compromiso ocular como manifestación de enfermedades sistémicas no infecciosas

The secret revealed by the eyes. Ocular involvement as a manifestation of non-infectious systemic diseases

María Eugenia Correa Lemos¹, Noelia Paira³, Jessica Gallo², Alberto Ortíz¹, Sergio Paira¹

¹ Sección de Reumatología, Hospital Dr. J. M. Cullen, Santa Fe, Argentina

² Sección de Reumatología, Hospital Central de Reconquista Dra. Olga S. de Rizzi, Reconquista, Santa Fe

³ Sanatorio Nosti, Rafaela, Santa Fe, Argentina

Palabras clave: ojo; uveítis; metástasis uveal; sarcoidosis ocular; manifestación inicial.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (235-243)

Contacto de la autora: María Eugenia Correa Lemos

E-mail: eugenia1191@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 26/10/22

Fecha de trabajo aceptado: 16/12/22

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

Key words: eye; uveitis; uveal metastasis; ocular sarcoidosis; first manifestation.

RESUMEN

La coroides es el tejido ocular más comúnmente afectado por la enfermedad metastásica debido a su abundante vascularización y, en ocasiones, la primera manifestación (44-70% según las series) de cáncer de pulmón en hombres o de cáncer de mama en mujeres (3%). Síntomas oculares de inicio abrupto en pacientes jóvenes y signos al examen oftalmológico como engrosamiento de la pared posterior o *lumpy-bumpy surface*, entre otros, son orientativos. La uveítis anterior granulomatosa, la uveítis intermedia bilateral, la panuveítis bilateral o las lesiones granulomatosas a nivel coroideo o del nervio óptico se consideran indicativas de sarcoidosis en presencia de un cuadro radiológico compatible. Estas pueden preceder a los signos sistémicos en un 30% de los casos.

Se presentan tres pacientes con signos y síntomas oftalmológicos que precedieron al diagnóstico de enfermedades sistémicas no infecciosas.

ABSTRACT

The choroid is the ocular tissue most commonly affected by metastatic disease due to its abundant vascularization and is sometimes the first manifestation (44-70% depending on the series) of lung cancer in men or breast cancer in women (3%). Abrupt-onset ocular symptoms in young patients and signs on ophthalmological examination such as thickening of the posterior wall, "lumpy-bumpy surface", among others, are indicative. Granulomatous anterior uveitis, bilateral intermediate uveitis, bilateral panuveitis or granulomatous lesions at the choroidal or optic nerve level are considered indicative of sarcoidosis in the presence of a compatible radiological picture. These may precede systemic signs in 30% of cases.

We present 3 patients with ophthalmological signs and symptoms that preceded the diagnosis of non-infectious systemic diseases.

INTRODUCCIÓN

Son muchas las consultas que recibimos los médicos reumatólogos en relación al compromiso ocular de las enfermedades, sobre todo de aquellas inflamatorias (como sarcoidosis, sín-

drome de Behcet, espondiloartritis, enfermedad asociada a IgG4, vasculitis sistémicas y enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada) o del tejido conectivo. Pero este órgano es una caja de sorpresas y debemos tener en cuenta otras enfermedades

que pueden comprometerlo. En los últimos años hemos llamado la atención en algunos artículos sobre enfermedades como ER-IgG4, enfermedad de Erdheim Chester, amiloidosis o mieloma múltiple que comprometen la estructura ocular¹⁻⁴.

El tracto uveal es el sitio oftálmico más frecuente para la diseminación hematológica de metástasis tumorales de otros sitios, relacionado con el abundante flujo sanguíneo dentro del tejido coroideo. Por lo tanto, la coroides es el tejido ocular más comúnmente afectado por el compromiso metastásico. Otros sitios oftálmicos menos comunes de metástasis hematológicas incluyen la órbita, los párpados, la conjuntiva, la retina y el humor vítreo⁵.

Shields et al. estudiaron 520 ojos con metástasis uveal y encontraron que el sitio primario más común era el cáncer de mama (68%) en mujeres y el cáncer de pulmón (40%) en hombres⁶.

La metástasis uveal precedió al diagnóstico de cáncer de pulmón en un 44% de los casos⁷.

Estudios previos de cáncer de mama demostraron que la metástasis ocular precedió en un 3% al diagnóstico de tumor⁷⁻⁸.

El cáncer de pulmón se ha comunicado que hace metástasis en el ojo de un 0,2% a un 7% de los pacientes en estudios clínicos, y de un 6% a un 7% de los pacientes en estudios histopatológicos *post mortem*^{5,7}. La expectativa media de vida luego de la detección de la metástasis uveal se ha calculado en 12 meses y 7,5 meses en otro estudio^{7,9}.

Tanto la uveítis anterior granulomatosa, la uveítis intermedia bilateral, la panuveítis bilateral o las lesiones granulomatosas a nivel coroideo o del nervio óptico se consideran indicativas de sarcoidosis en presencia de un cuadro radiológico compatible¹⁰. Las mismas pueden preceder a los signos sistémicos en un 30% de los casos. Con frecuencia, el curso es agudo o subagudo y desaparece espontáneamente, pero en algunos individuos es crónico y persiste durante años. En estos casos, la incidencia de afectación ocular es más elevada¹¹⁻¹³.

Se describen tres casos clínicos con síntomas oftalmológicos: dos pacientes con metástasis ocular que precedieron al tumor y una con sarcoidosis.

Caso clínico 1

Paciente masculino, de 43 años de edad, sin antecedentes patológicos conocidos ni hábitos toxicológicos, que consulta por miodesopsias de

forma unilateral (compromiso ocular izquierdo), progresando en días de forma bilateral con disminución de la agudeza visual, diplopía, xeroftalmia, dolor retro ocular compresivo de intensidad 7/10 que cede con AINEs o paños fríos. Refiere además pérdida de peso que no sabe especificar, astenia y adinamia de 3 semanas de evolución. Evaluado por varios oftalmólogos en múltiples oportunidades, se prescribe tratamiento sintomático sin mejoría. En una interconsulta con otro oftalmólogo, se observa en el fondo del ojo una escleritis posterior derecha y hemorragias periféricas en el ojo izquierdo. Por este motivo se lo deriva al Servicio de Reumatología.

Al interrogatorio o examen físico no presenta datos patológicos. En estudios de laboratorio: fosfatasa alcalina aumentada, FAN (hep-2), anti DNA (crithidia), ENA, ANCA C y P negativo, enzima convertidora de angiotensina (ECA) normal, hemograma, proteinograma por electroforesis y función renal normal, sin proteinuria ni sedimento activo. La resonancia magnética de encéfalo muestra focos aislados hiperintensos en sustancia blanca bifrontal, biparietal y en hemisferio cerebeloso. En la luz del conducto auditivo interno izquierdo, realce con el contraste sin reconocerse alteraciones en el paquete acústico facial; probable origen meníngeo. Engrosamientos uveo esclerales bilaterales de aspecto inflamatorio/infiltrativo en ambos globos oculares. Engrosamiento de la mucosa a nivel fronto etmoidal. Se realiza ecografía de ojo derecho y se encuentra imagen en doble giba (Figura 1), una angiografía digital con fluoresceína muestra hipofluorescencia en tiempo temprano extensa y en fase tardía se aprecia hiperfluorescencia en puntos y una tomografía de coherencia óptica (TCO) que objetiva elevación irregular del epitelio pigmentario empujado por los cambios en el espesor coroideo (Figura 2).

Por tomografía se detecta la presencia en lóbulo pulmonar superior y para hilar derecho una imagen nodular sólida de márgenes espiculados de 22 x 18 mm, en íntimo contacto con bronquio. Lesiones de comportamiento blástico en el esqueleto axial y apendicular. Adenopatías cervicales bilaterales y abdominales. Finalmente, la tomografía por emisión de positrones con 18-fluordesoxiglucosa (PET-TC 18 FDG) muestra hipercaptación de FDG-18 en nódulo pulmonar, tiroides y en esqueleto axial y apendicular, asociada a adenopatías generalizadas diagnosticán-

dose, por histología e inmunohistoquímica ósea, metástasis correspondiente a un carcinoma adenocarcinoma de probable origen pulmonar.

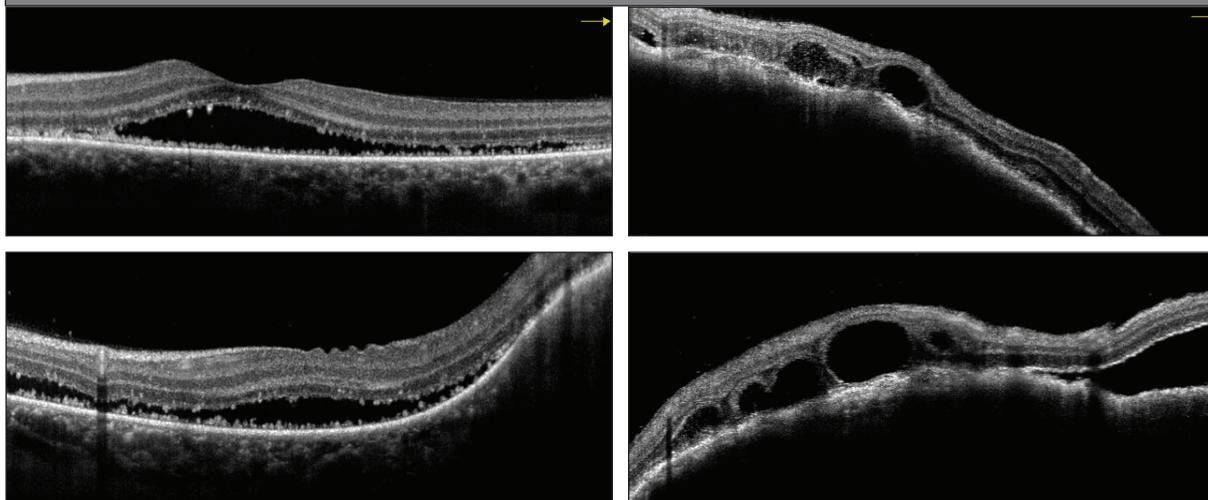
El paciente es derivado a un médico especialista para su tratamiento. Progresó a los

meses con empeoramiento de síntomas visuales, aumento en la frecuencia e intensidad de la cefalea, disfagia a sólidos, dificultad en la marcha y paresia en miembros inferiores. Fallece por complicaciones de la patología neoplásica.

Figura 1: Ecografía de ojo derecho imagen sobreelevada con reflectividad media. Se observa imagen de “doble giba” de forma irregular que evidencia efecto de masa.



Figura 2: Tomografía de coherencia óptica. Se observa elevación irregular del epitelio pigmentario con cambios en la arquitectura macular con efecto de masa en el espesor coroideo que corresponde al patrón de metástasis coroidea; cavidades quísticas hiporreflectivas con líquido suprayacente, tanto en área macular como en la periferia, que genera una superficie irregular en bultos y baches (*lumpy-bumpy surface*).



Caso clínico 2

Paciente femenina, de 60 años de edad, inicia con diplopía, edema de párpado inferior con pseudotumor (Figura 3) sin otros síntomas sistémicos. Examen físico normal. En la resonancia magnética se observa: compromiso del recto interno, edema palpebral y efecto de masa. Se realiza biopsia de la lesión pseudotumoral con informe histológico que describe una morfología plasmocitoide y patrón disohesivo. Inmunohistoquímica positiva para CK7, negatividad para E-cadherina que orientan hacia origen mamario. Se deriva a la paciente al Servicio de Ginecología donde se confirma el diagnóstico de atipia mamaria.

Figura 3: Pseudotumor en párpado inferior izquierdo.



Caso clínico 3

Paciente femenina, de 33 años de edad, refiere haber comenzado hace 3 años con alteraciones visuales, dolor ocular urente, fotosensibilidad y ojo rojo realizando múltiples consultas a especialistas. Se la deriva con diagnóstico de uveítis anterior bilateral recurrente tratada con esteroides tópicos oculares. Al examen físico no presenta lesiones cutáneas, caída de cabello, úlceras orales, artritis, parotidomegalias, ni aumento de glándulas salivales. Examen respiratorio, cardíaco y digestivo sin particularidades. Se interconsulta con otro oftalmólogo que al examen ocular encuentra uveítis anterior granulomatosa con la presencia de exudados *snow balls* y coroiditis multifocal bilateral indicativos de sarcoidosis. Las serologías para toxoplasmosis, VDRL, VIH, citomegalovirus resultaron negativas. Dosaje de enzima convertidora de angiotensina positiva 84,8 U/L (valor

normal hasta 34 U/L). En tomografía de cabeza y cuello, tórax y abdomen se informan adenopatías mediastinales para traqueal, subaórtica, paraaórtica, subcarinal, paraesofágica y parahiliar, el resto sin particularidades. Se solicita biopsia de ganglio y se detectan numerosos granulomas constituidos por histiocitos, linfocitos en periferia y numerosas células gigantes multinucleadas. Ausencia de necrosis. Granuloma de característica sarcoid. Inmunohistoquímica CD 68 positivo, CD 20 positivo en linfocitos B reactivos, CD3 positivo en linfocito T reactivos. CD 30 negativos. Se comienza con pulsos de esteroides 1 g/kg por 3 días vía endovenoso y luego meprednisona 1 mg/k/día vía oral dosis descendientes, asociado a metotrexato 15 mg/semanal y ácido fólico. La paciente evoluciona favorablemente con mejoría en los controles posteriores oculares sin recurrencias de su uveítis ni presencia de adenopatías.

Figura 4: Coroiditis multifocal bilateral. A) *Snow balls*, inflamación vítrea; B) lesiones en sacabocado en media periferia y periferia de ambos ojos.

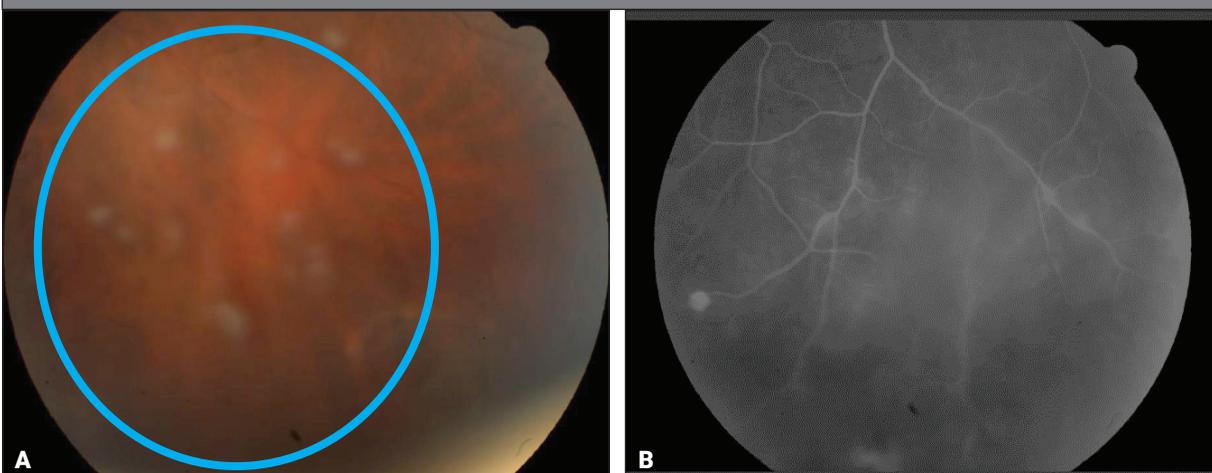


Tabla 1: Resumen de casos clínicos.

Sexo/ edad	Antecedentes patológicos	Síntomas iniciales oftalmológicos	Signos/síntomas sistémicos	Estudios complementarios	Diagnóstico final
M/43	No representa Sin hábitos tóxicos	Miodesopsias, dolor retroocular compresivo, intenso inicio unilateral, luego bilateral Disminución de la agudeza visual, diplopía, xeroftalmia -3 semanas de evolución	Astenia, adinamia, pérdida de peso Examen físico normal	FO: escleritis posterior derecha y hemorragias periféricas en ojo izquierdo. RNM ocular Ecografía (Figura 1) Retinografía TCO (Figura 2) TAC: imagen nodular sólida de márgenes espiculados de 22 x 18 mm en LSD. Lesiones de comportamiento blástico en el esqueleto axial y apendicular. Adenopatías cervicales bilaterales y abdominales RNM de encéfalo: aislados focos hiperintensos en sustancia blanca bifrontal, biparietal y en hemisferio cerebeloso PTC-TC FDG 18 Histología hueso iliaco: tejido óseo infiltrado por una neoplasia poco diferenciada IHQ pancitoqueratinas (AE1/AE3): +difuso. CK7 (OV-TL 12/30): +difuso. CK20 (Ks 20.8): negativo TTF1 (SPT24): +difuso-p63 (DAK-p63): +	Metástasis uveal, SNC y óseo por carcinoma adenoescamoso de origen pulmonar
F/60	Diplopía Edema de párpados inferiores	Pseudotumor en párpado inferior (Figura 3)	Examen físico normal	Imágenes: compromiso del recto interno, edema papebral y efecto de masa Histología/IHQ: CK/AE1, AE3 y 7+	Metástasis de cáncer de mama
F/33	Diagnóstico de uveítis anterior bilateral	Dolor ocular Disminución de la agudeza visual Fotosensibilidad Ojo rojo -3 años de evolución	Niega síntomas constitucionales Examen físico normal	FO (Figura 4 A-B) Laboratorio: ECA positiva 84,8 TAC: adenopatías mediastinales Histología de ganglios: numerosos granulomas constituidos por histiocitos, linfocitos en periferia y numerosas células gigantes multinucleadas. Ausencia de necrosis. Granuloma de característica sacoidal IHQ: 68+, Cd20+ en linfocitos B reactivos -CD3 positivo en linfocito T reactivos, CD30 negativos	Sarcoidosis

M: masculino; F: femenino; FO: fondo de ojo; RNM: resonancia nuclear magnética; TCO: tomografía de coherencia óptica; TAC: tomografía axial computada; LSD: lóbulo superior derecho; PTC-TC FDG 18: tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodeoxiglucosa, IHQ: inmunohistoquímica; SNC: sistema nervioso central AE-CK7: citoqueratinas 7; TTF1: factor de transcripción tiroideo; DAK: calretinina; ECA: enzima convertidora de la angiotensina.

DISCUSIÓN

Los primeros dos casos muestran pacientes cuyos síntomas oftalmológicos guiaron finalmente al hallazgo de patologías neoplásicas de sitios alejados como pulmón y mama.

El primer paciente con dolor retro ocular y miodesopsias a causa de metástasis uveal posterior de origen pulmonar. Según las distintas series, el porcentaje de pacientes donde la metástasis uveal precede al diagnóstico de cáncer de pulmón fue de entre un 44% y 72%. También se describe una prevalencia del sexo masculino entre la quinta y sexta década de la vida. Sanket et al. estudiaron a 194 pacientes con 374

tumores uveales por cáncer de pulmón donde el 55% fueron hombres, con una edad media de 62 años. Este predominio en hombres también lo describen Meziani et al. en su serie de 109 pacientes (61% hombres)^{7,9}. Shields et al. encontraron que el sitio primario más común era el cáncer de mama (68%) en mujeres y el cáncer de pulmón (40%) en la población masculina. El sitio más frecuente (88%) de afectación fue la coroides^{5,7}, con características particulares como: color amarillo 98%, configuración en meseta 61%, cúpula 38%, líquido subretiniano 85%, con un diámetro medio de 8 mm y un grosor de 3 mm. El espesor de la pared posterior es un

dato relevante en la orientación diagnóstica, como así también la irregularidad de la superficie que se objetiva en la TCO y que Shields et al. describen como imágenes en *lumpy-bumpy surface*^{16,17} similar a los hallazgos presentes en nuestro paciente. Estas características, demostradas en la serie de Sanket et al., difieren con la metástasis de cáncer de mama en el mismo sitio anatómico (Tabla 2). A diferencia de nuestro paciente cuyo compromiso fue bilateral, en las series es más frecuente la forma unilateral^{5,6,7,14}. Los síntomas más prevalentes fueron: visión borrosa (73%), dolor (14%), miodesopsias (6%), coincidiendo con otras series^{6,9,14}. El dolor ocular fue el síntoma más común de presentación en contrapartida a los demás cánceres agrupados (14 vs. 7%)⁶. Es importante categorizar estos síntomas, sobre todo cuando aparecen en pacientes jóvenes y de forma súbita (Tabla 3). En los estudios, la mayoría de los pacientes presentó diagnóstico de carcinoma de células no pequeñas vs. los de células pequeñas (84% vs. 16%). De ellos, el más frecuente fue el adenocarcinoma al igual que en nuestro caso. También se describe un peor pronóstico con alta mortalidad en todas las series (54%) al cabo de un año del diagnóstico de las metástasis uveales^{7,14}.

Las lesiones metastásicas orbitarias generalmente se presentan en pacientes con diagnóstico establecido de cáncer diseminado y hay un intervalo de tiempo medio de 4,5 a 6,5 años desde el diagnóstico de carcinoma de mama¹⁵. Los intervalos más largos desde el diagnóstico de cáncer de mama primario hasta la presentación de metástasis orbitarias son de 25 y 28 años^{18,19}. Si bien es lo habitual, se debe tener en cuenta que estas pueden ser la primera manifestación de un tumor primario hasta en el 25% de los casos, de ahí el interés de su reconocimiento precoz^{1,18-21}. Las formas bilaterales y multifocales ocurren con mayor frecuencia en estas metástasis^{6,8}, aunque también es probable la presentación unilateral con distribución lateral y superior. Dada una preferencia específica del tejido del cáncer de mama por el músculo extraocular y la grasa orbitaria circundante, la diplopía resultante de los déficits de movilidad es un síntoma frecuente¹⁵. En nuestras pacientes estos también fueron los síntomas que motivaron la consulta y se halló compromiso de recto interno en la segunda paciente coin-

ciendo con lo descrito en la literatura^{1,22}. Los exámenes de ultrasonido, tomografía y resonancia nuclear magnética son las modalidades de estudio principales para arribar al diagnóstico, pero la biopsia sigue siendo una herramienta obligatoria. En la resonancia magnética, la enfermedad metastásica suele ser hipointensa en imágenes ponderadas en T1 e hiperintensa en T2. Esta apariencia puede ayudar a diferenciarlo de un pseudotumor orbital, que generalmente es isointenso en T2. Cuando se observan lesiones hiperintensas en T1, debe sospecharse una metástasis muy vascular (por ejemplo, tiroides, renal) o metástasis de melanoma^{1,23}.

En una revisión importante de 420 pacientes con metástasis uveales de todos los sitios primarios, se encontró que 142 (32%) no tenían antecedentes conocidos de cáncer en el momento del diagnóstico ocular. Este trabajo mencionó el cáncer de pulmón como el sitio primario más común (35%), seguido del cáncer de mama (7%), cáncer gastrointestinal (1%), cáncer de próstata (1%) y cáncer primario indeterminado (51%). Estos hallazgos sugieren que la presencia de metástasis uveal en un paciente sin cáncer conocido debe impulsar a una investigación exhaustiva para detectar principalmente el cáncer de pulmón⁶.

La paciente del caso clínico 3 inició con compromiso ocular con un diagnóstico final de sarcoidosis, dado por una biopsia de ganglio que demostró los típicos granulomas no caseificantes. La afectación ocular de esta entidad se conoce desde principios del siglo XX y desde entonces se hizo cada vez más reconocida¹. Las mujeres (56%) tienen mayores probabilidades de desarrollar compromiso ocular en comparación con los hombres (23%). Un estudio de 121 pacientes con sarcoidosis comprobada por biopsia¹¹ muestra dos picos de incidencia: uno entre los 20-30 años y otro entre los 50-60 años. Las prevalencias de afectación ocular en diferentes series oscilan ampliamente entre un 13%²⁴ y un 79%²⁵ de los pacientes con sarcoidosis sistémica³. Este puede ser el síntoma de presentación en aproximadamente un 20-30%²⁶ como ocurrió en la paciente del tercer caso, y en un 20-50% durante el curso de la enfermedad (variable según las series y los exámenes oculares) variando de asintomático a enfermedad grave, progresando a una discapacidad o

incluso a la ceguera, siendo frecuentes los síntomas constitucionales²⁻⁴. Los signos agudos de uveítis como dolor, fotofobia, lagrimeo o enrojecimiento pueden estar ausentes, por lo cual los pacientes con “uveítis silenciosa” asociada a sarcoidosis pueden desarrollar daño ocular permanente antes que se diagnostique el proceso intraocular y se inicie el tratamiento. En la serie antes mencionada¹¹, 29/121 pacientes presentaron uveítis. De estos 29, 10 fueron diagnosticados por un oftalmólogo en ausencia de molestias oculares en el momento del cribado oftalmológico inicial. En cuanto al compromiso oftalmológico, se reportó uveítis en 30-70% y nódulos conjuntivales en 40%²⁷, siendo una característica frecuente y temprana de la sarcoidosis. Más del 70-80% de los casos de uveítis se manifiestan dentro del año posterior al inicio de la enfermedad sistémica. En pacientes jóvenes es más común la uveítis anterior y puede presentarse como una iridociclitis aguda, que se observa principalmente en el síndrome de Löfgren, o como una uveítis granulomatosa crónica con precipitados queráticos que pueden variar desde el tipo celular hasta el tipo de “grasa de cordero” o *mutton fat*. En cambio, la uveítis posterior fue la localización más común de la uveítis sarcoide en pacientes de raza blanca (65-83%), específicamente en aquellos de edad con hallazgos al fondo de ojo de periflebitis, exudados perivenosos, que generalmente se indican como “goteo de cera de vela”. Las lesiones coroideas pueden ser multifocales. Las lesiones redondas en sacabocados (las *taches de bougies* originales), presentes en la paciente descripta ocasionalmente en quien también se diagnosticó uveítis intermedia al observarse agregados celulares en el humor vítreo (*snow*

balls), son características, pero no exclusivas de la sarcoidosis²⁸. Este tipo de uveítis intermedia puede preceder a cambios más graves del segmento posterior y en este caso resulta de utilidad la tinción en la angiografía con verde de indocianina (AVI) que logra demostrar la extensión generalizada de la afectación coroidea convirtiéndose en una herramienta adicional para monitorear la propagación y la actividad de la enfermedad. La presentación como panuveítis a menudo se observa en personas de mediana edad y mayores²⁸. A medida que avanza la enfermedad, la sarcoidosis ocular puede afectar todas las estructuras del ojo, como la úvea, la córnea, la esclerótica, el nervio óptico, la órbita y la vía visual⁶. Este último método junto con la angiografía fluoresceínica (AFG) son de utilidad en el estudio del segmento posterior dado que, para algunos autores, la participación coroidea ocurre en todos los casos con afectación posterior, pero no todos tendrán alteraciones retinianas²⁹.

Nuestra paciente presentó niveles séricos de ECA elevados. Power et al. hallaron que, en pacientes con uveítis, la sensibilidad de la ECA sérica elevada fue de 73% y la especificidad del 83%. No obstante, los niveles normales de esta enzima no excluyen el diagnóstico de sarcoidosis, especialmente en aquellos con enfermedad ocular aislada. En la forma confinada al ojo, la ECA no siempre aumenta puesto que es escasa la cantidad de tejido granulomatoso en el organismo³⁰.

Algunas asociaciones del compromiso ocular (segmento posterior) se relacionan con trastornos cardíacos (taquicardia ventricular) y afectación del sistema nervioso central (desde enfermedad del nervio óptico, parálisis de los nervios craneales, encefalopatía, y trastornos del hipotálamo y la glándula pituitaria)^{27,31}.

Tabla 2: Diferencias y similitudes entre metástasis uveal de mama y pulmón.

Características	Metástasis uveal cáncer pulmón n=194	Metástasis uveal cáncer mama n=264
Similitudes		
N° de tumores por ojo	2	2
Diámetro basal medio	8 mm	9 mm
Alta mortalidad por metástasis	54% en 12 meses	49% en 21 meses
Diferencias		
Intervalo de dg de metástasis uveal y cáncer	+ corto: 31 meses	65 meses
Síntomas oculares	+ 77%	++++ 93%
Dolor ocular	++++ 14%	+ 2%
Tipo de compromiso	++ unilateral	++ bilateral
Grosor tumoral	3,2 mm	
Localización macular	+ 23%	++++ 42%
Líquido subretiniano	++++ 85%	++ 64%

Elaboración propia. Tabla basada en datos de Saha et al.⁷.

Tabla 3: Síntomas visuales: signos de alarma³².

Trastornos benignos	Trastornos graves
<ul style="list-style-type: none"> . Moscas volantes, estables, leves . Intermitentes, acompañan el movimiento ocular . Translúcidas . Más notables en ciertas condiciones (por ejemplo, luz solar) . Visión conservada . En ambos ojos de forma asincrónica . Edad de inicio 50-75 años → degeneración vítrea . Fondo de ojo normal 	<ul style="list-style-type: none"> . Lluvia espontánea, súbita continua de fotopsias . Pérdida visual . Uni o bilaterales. . Asociado a otros síntomas: dolor ocular, metamorfopsias, amaurosis fugaz, diplopía restrictiva binocular → infiltración de la órbita . Estudios de fondo de ojo/ecografía/TCO alterado . Uveítis posterior, aumento del espesor de la pared, irregularidad en la superficie

TCO: tomografía de coherencia óptica.

Elaboración propia.

CONCLUSIONES

Se presentaron los casos de tres pacientes con hallazgos oftalmológicos de inicio con dolor ocular, disminución de la agudeza visual y diplopía. Uno de ellos refirió miodesopsias, sin otro compromiso sistémico; dos pacientes con metástasis de órbita que precedieron al diagnóstico de tumor primario de pulmón y de mama en uno y dos meses respectivamente; otra paciente con diagnóstico final de sarcoidosis confirmada posteriormente con biopsia de ganglio con compromiso ocular como manifestación inicial y de 3 años de evolución.

Los síntomas y signos oculares pueden preceder a enfermedades sistémicas. Las características de los síntomas -sobre todo el dolor ocular, la disminución de la agudeza visual o las miodesopsias en pacientes jóvenes y de inicio abrupto- deben aumentar esta sospecha y obliga a profundizar los estudios en estos pacientes.

Además, hay que tener en cuenta que en estudios complementarios los hallazgos como engrosamiento de la pared posterior o *lumpy-bumpy surface* en estudios de imágenes, son característicos de metástasis uveal y deben orientar sobre el origen del tumor primario (origen pulmonar o mamario) teniendo en cuenta el sexo, el espesor de la pared, el compromiso uni o bilateral y la presencia de líquido subretiniano. En cuanto a la sarcoidosis, los infiltrados en *snow balls* y las lesiones en sacabocado en el fondo de ojo son las características que pueden guiar el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sager L, Reibaldi A, Calvo R, et al. El ojo: un rompecabezas diagnóstico: Estudio observacional descriptivo y revisión. Rev Arg Reumatol 2020;31(4):13-18.
2. Sager L, Reibaldi A, Calvo R, Ortiz A, Roverano S, Paira S. Viejas enfermedades conocidas que afectan la órbita: Presentación de un caso clínico y revisión. Rev Arg Reumatol 2020;31(4):31 -34.

3. Correa Lemos ME, Sager LA, Ortiz A, Paira S. Pacientes con compromiso orbitario y renal: diagnósticos diferenciales poco frecuentes. *Rev Arg Reumatol* 2020;32(4):33-42
4. Gallo J, Piermattei N, Albertengo A, Stone JH, Paira S. A 26 year-old woman with asthma and bilateral ocular swelling. *Arthritis Care and Research* 2017;69(4):587-591.
5. Shields CL, Welch RJ, Malik K, et al. Uveal metastasis: clinical features and survival outcome of 2,214 tumors in 1,111 patients based on primary tumor origin. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2018;25(2):81-90.
6. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104(8):1265-1276.
7. Shah SU, Mashayekhi A, Shields CL, Walia HS, Hubbard III GB, Zhang J, Shields JA. Uveal metastasis from lung cancer: clinic features, treatment, and outcome in 194 patients. *Ophthalmology* 2014;121(1):352-357.
8. Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):264-271. doi:10.1016/s0002-9394(03)00192-2.
9. Meziari L, Cassoux N, Le Rouic LL, Gabriel CL, Dendale R, Sastre X, Desjardins L. Uveal metastasis revealing lung cancer. *Journal français d'ophtalmologie* 2012;35(6): 420-425.
10. Díaz-Valle D, Méndez R, Arriola P, Cuiña R, Ariño M. Enfermedades sistémicas no infecciosas y uveítis. En: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2008;31:97-110. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
11. Rothova A, Alberts C, Gladius E, Kijlstra A, Buitenhuis HJ, Breebaart AC. Risk factors for ocular sarcoidosis. *Doc Ophthalmol* 1989;72:287-96.
12. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* 2015; 36(4):669-683.
13. Crystal R. Sarcoidosis. En: Harrison, editor. *Principios de Medicina Interna*. 13º Ed. McGraw-Hill-Interamericana, Madrid: (1994),1932-1938
14. Kreusel KM, Bechrakis NE, Wiegel T, Krause L, Foerster MH. Incidencia y características clínicas de las metástasis coroideas sintomáticas del cáncer de pulmón. *Acta oftalmológica* 2008;86(5):515-519.
15. Milman T, Pliner L, Langer PD. Breast carcinoma metastatic to the orbit: an unusually late presentation. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2008;24(6):480-482. doi:10.1097/IOP.0b013e31818b6adc.
16. Shields CL, Manalac J, Das C, et al. Review of spectral domain enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the choroid. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(2):128-32.
17. Al-Dahmash SA, Shields CL, Kaliki S, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina* 2014;34:1588-1593.
18. Surace D, Pisciolli I, Morelli L, Valduga F, Licci S. Orbital metastasis as the first sign of "Dormant" breast cancer dissemination 25 years after mastectomy. *J Ophthalmol* 2008;52(5):423-425. doi:10.1007/s10384-008-0555-5.
19. Ahmad SM, Esmaeli B. Tumores metastásicos de la órbita y anexos oculares. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:405-13.
20. Kadivar M, Joulaee A, Kashkouli MB, et al. Metástasis orbitaria como primera presentación de carcinoma lobulillar invasivo no palpable de mama. *Mama J* 2006; 12:75-6.
21. Spitzer SG, Bersani TA, Méjico LJ. Múltiples metástasis en músculos extraoculares bilaterales como manifestación inicial de cáncer de mama. *J Neuro Ophthalmol* 2005;25:37-9.
22. Vlachostergios PJ, Voutsadakis IA, Papandreou CN. Orbital metastasis of breast carcinoma. *Breast Cancer (Auckl)* 2009;3:91-97.
23. Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, et al. Intraocular tumors: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1988;168(3):773-9.
24. Rothova A. Compromiso ocular en la sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2000;84(1):110-116.
25. Ohara K, Okubo A, Sasaki H, Kamata K. Manifestaciones intraoculares de sarcoidosis sistémica. *J Ophthalmol* 1992;36(4):452-457.
26. Heiligenhaus A, Wefelmeyer D, Wefelmeyer E, Rosel M, Schrenk M. El ojo como sitio común para la manifestación clínica temprana de la sarcoidosis. *Res Oft* 2011;46 (1):9-12.
27. Alberto DM, Jakobiec FA, Cazador DG, Fomentar CS. Manifestaciones oculares de la sarcoidosis. En: *Principios y práctica de la Oftalmología*. Eds: Albert DM, Jakobiec FA (WB Saunders, Filadelfia); 1994:443-450.
28. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *British Journal of Ophthalmology* 2019;103(10):1418-1422.
29. Díaz-Valle D, et al. Enfermedades sistémicas no infecciosas y uveítis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2008;Vol. 31. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
30. Power WJ, Neves RA, Rodríguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. The value of combined serum angiotensin-converting enzyme and gallium scan in diagnosing ocular sarcoidosis. *Ophthalmology* 1995;102(12):2007-2011.
31. Han YS, Rivera-Grana E, Salek S, Rosenbaum JT. Distinguir la uveítis secundaria a sarcoidosis de la enfermedad idiopática: implicaciones cardíacas. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(2):109-115. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.5466.
32. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, Kasper D. Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 19e.

Casos clínicos

Aplasia pura de células rojas como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico

Pured red cell aplasia as a presentig form of systemic lupus erythmatosus

José I. Martín-Serradilla¹, Francisco Javier Del Castillo Tirados², María Álvarez de Buergo³, José M. Alonso Alonso⁴, Fernando Sánchez Barranto², Elisa Álvarez Artero²

¹ Unidad de Diagnóstico Rápido, Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Palencia, España

² Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Palencia, España

³ Sección de Reumatología, Complejo Asistencial de Segovia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Segovia, España

⁴ Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Palencia, España

Palabras clave: aplasia pura de células rojas; lupus eritematoso sistémico; corticoides.

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (244-247)

Contacto del autor: José I. Martín-Serradilla
E-mail: jmartinserradilla@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 11/01/21
Fecha de trabajo aceptado: 18/11/22

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

Key words: pure red cell aplasia; systemic lupus erythematosus; corticosteroids.

RESUMEN

La aplasia pura de células rojas (APCR) es un síndrome definido por anemia normocítica normocrómica, con reticulopenia severa y reducción importante o ausencia absoluta de precursores eritroides en la médula ósea. Ocasionalmente se desencadena en el curso de una colagenopatía o una enfermedad autoinmune. Presentamos el primer caso descrito en la literatura de un varón con APCR como forma de debut de lupus eritematoso sistémico (LES). Se trata de un hombre de 65 años que presentó anemia normocítica normocrómica, ANA 1/5120 y anti-Sm 2,61. Refería úlceras orales, poliartralgias, tumefacción de ambos tobillos y fotosensibilidad. Se realizó estudio de médula ósea con evidencia de hipoplasia de serie roja por paro madurativo a nivel de eritroblasto basófilo, ausencia casi completa de los elementos maduros y contenido muy elevado de proeritroblastos de gran tamaño. Con el diagnóstico de APCR como debut de LES, se lo trató con prednisona con buena respuesta. Podemos concluir que el despistaje de enfermedades sistémicas en pacientes con APCR es esencial para asegurar un correcto manejo y un mejor pronóstico.

ABSTRACT

Pure red cell aplasia (PRCA) is a syndrome defined by normocytic normochromic anemia with severe reticulocytopenia and marked reduction or absence of erythroid precursors from the bone marrow. Occasionally it is triggered in the course of collagen or autoimmune diseases. We present the first case reported in the literature of a man with PRCA as the onset form of systemic lupus erythematosus (SLE). A 65-year-old man, who presented normocytic normochromic anemia, ANA 1/5120 and anti-Sm 2.61. He reported oral ulcers, polyarthralgia, swelling of both ankles and photosensitivity. Bone marrow examination showed red cell line hypoplasia due to maturation arrest at the level of the basophilic erythroblast, almost absence of mature cells, and a very high content of large proerythroblasts. With the diagnosis of PRCA as the first manifestation of SLE, he was successfully treated with Prednisone. We can conclude that screening for systemic diseases in patients with PRCA is essential to ensure correct management and a better prognosis.

INTRODUCCIÓN

La aplasia pura de células rojas (APCR) es un síndrome definido por la presencia de anemia normocítica normocrómica, con reticulopenia severa y reducción importante o ausencia de precursores eritroides en la médula ósea, y con preservación de la línea de células blancas y de los megacariocitos¹. Aunque se han descripto casos congénitos (síndrome de Diamond-Blackfan), son más frecuentes los adquiridos por infecciones, tóxicos, neoplasias, colagenopatías o enfermedades autoinmunes¹. Una de sus posibles causas es el lupus eritematoso sistémico (LES) y son escasas las descripciones en las que esta manifestación hematológica es la primera de la enfermedad².

Caso clínico

Paciente masculino, de 65 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), acude por un cuadro de 4 meses de evolución de astenia, mareos, disnea a mínimos esfuerzos, orinas oscuras y palidez. El inicio de los síntomas coincide con la instauración del tratamiento con metformina y lo obliga a atenderse en otro centro hospitalario durante un viaje, donde recibe la transfusión de dos concentrados de hematies. A la exploración, en su primera visita, se destaca únicamente taquicardia rítmica de 103 lpm y tumefacción indolora de ambos tobillos.

En el primer análisis se comprueban las cifras de: Hb 8,7 g/dl, Hto 24,8%, VCM 87,2 fl, reticulocitos 1,09%, plaquetas 484000/ml y serie blanca normal, niveles de ferritina de 463,95 ng/ml y eritropoyetina (EPO) de 127 mU/ml. El test de Coombs (directo e indirecto) resulta negativo. En la morfología de sangre periférica se aprecia anemia normocítica sin formas patológicas, salvo aislados estomatocitos y ovalocitos, y trombocitosis de aspecto reactivo. También se detecta la existencia de hematies en el sedimento urinario. La ecografía abdominal y la TAC torácico abdominal son normales.

A pesar de retirar la metformina inicialmente, la evolución clínica y analítica es desfavorable, por lo cual precisa terapia de soporte con cinco concentrados de hematies. Un mes después de su primera visita presenta las siguientes cifras: Hb 7,1 g/dl, ANA 1/5120 (patrón homogéneo), anticuerpos anti-RNP 4,38, anti-Sm 2,61, anti-Beta2-glicoproteína 1,06 (IgM; normal<1

y anti-EPO indetectables, y niveles normales o negativos de anticuerpos anti-DNA nativo, anti-Ro, anti-La, anti-Beta2-glicoproteína (IgG) y anticardiolipina. Por otra parte, el resultado de las serologías frente a distintos virus (hepatitis B y C, VIH, citomegalovirus-IgM y parvovirus B19-IgM e IgG) resulta negativo. En la anamnesis dirigida, el paciente refiere haber presentado meses antes ocasionales aftas, poliartalgias en inferfalángicas proximales y metacarpofalángicas, fenómeno de Raynaud en el invierno y fotosensibilidad, y en las semanas anteriores, xerostomía y xeroftalmia.

Se realiza estudio de médula ósea, con evidencia de hiper celularidad y mínima hipoplasia de serie roja por paro madurativo a nivel de eritroblasto basófilo, ausencia casi completa de elementos maduros y contenido muy elevado de proeritroblastos de gran tamaño, con nucléolos evidentes y eritroblastos basófilos, en ausencia de displasia. La citogenética de la médula ósea tampoco muestra la existencia de una neoplasia hematológica. Se indica un estudio hibridación *in situ* (HIS) con sondas específicas de las regiones 5q, 7q, 8 y 20q, sin apreciar alteraciones en estas regiones.

Con el diagnóstico de APCR como forma de debut de LES, se remite al paciente al Servicio de Reumatología y se inicia tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg/d. No requiere nueva terapia de soporte hematológico y las cifras de hemoglobina se normalizan en los siguientes meses.

DISCUSIÓN

En 2019 se actualizaron los criterios clasificatorios para el LES en un documento consensuado por la *European League Against Rheumatism* y el *American College of Rheumatology* (EULAR/ACR)³. Aunque este consenso establece como criterios la leucopenia, la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmune, no son estas las únicas manifestaciones hematológicas posibles del LES. De hecho, se considera que entre el 50 y el 70% de los pacientes con LES pueden presentar alteraciones hematológicas en algún momento, habitualmente en forma de algún tipo de anemia. Un reciente registro de pacientes egipcios con LES y anemia comprobó que en el 41,3% de los casos se trataba de anemia de trastornos crónicos, en el 33,3% de anemia por

déficit de hierro y solo en el 25,3% la etiología fue autoinmune⁴.

Dentro de estas últimas, aunque mucho menos frecuente que la anemia hemolítica autoinmune, también se describió la APCR. En este caso, el mecanismo etiopatogénico es inmunológico, aunque no siempre mediado por inmunocomplejos¹. Determinadas citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleukina 1 alfa y el interferón alfa pueden inhibir en pacientes con LES la proliferación de progenitores eritrocitarios, intervenir en la modulación del metabolismo del hierro, reducir la producción de eritropoyetina (EPO) y disminuir la capacidad del progenitor eritroide de responder a esta hormona⁴.

Hasta el momento la revisión de la literatura describe únicamente 13 casos en los que la APCR se diagnostica como debut o previo al inicio de los demás síntomas de LES (Tabla)⁵⁻¹⁶. Todos corresponden a mujeres, con una edad media de 30 años, siendo el caso actual el primero descrito de un varón, y además de edad avanzada (65 años).

Sin embargo, esta excepcionalidad no puede impedir sospechar en todo paciente con APCR

la existencia de un LES subyacente, por lo cual en estos casos debe realizarse una anamnesis y exploración dirigidas, además de un estudio analítico completo. Creemos que en nuestro paciente un diagnóstico precoz hubiera permitido iniciar el tratamiento a tiempo para evitar su deterioro funcional y la necesidad de repetidas transfusiones.

Se considera que en los casos de APCR secundarios a enfermedades autoinmunes y del colágeno, las manifestaciones hematológicas deben responder al tratamiento específico de la enfermedad de base, que en la práctica suele consistir en la inmunosupresión en las enfermedades autoinmunes¹. Los pacientes detallados en la Tabla así lo demuestran para la APCR como debut de LES; el pronóstico habitualmente es favorable con corticoides, habiéndose descrito solo en dos ocasiones el fracaso terapéutico en los que se requirió terapia alternativa con gammaglobulinas y ciclosporina A^{10,11}.

Se presentó el único caso referido en la literatura de APCR como forma de debut de LES en un varón. Conocer esta asociación permitirá un correcto manejo y un mejor pronóstico.

Tabla: Resúmenes de casos descriptos de APCR como presentación de LES.

Referencia	Sexo	Edad	Síntomas de LES	Analítica	Tratamiento
Caso actual	H	65	Fotosensibilidad, artralgias, aftas	ANA 1/5120, anti-Sm	Prednisona
Heck (1985) ⁵	M	22	Ninguno	ANA 1/10240, anti-DNA	Prednisona
Franzen (1987) ⁶	M	24	Fotosensibilidad, artralgias, rash	ANA 1/1000, anti-Ro, anti-RNP, anticardiolipina	Metilprednisolona
Yamauchi (1987) ⁷	M	33	Artritis, alopecia	ANA 1/20, C3 y C4 bajos	Prednisolona
Barba (1992) ⁸	M	42	Artralgias	ANA 1/40, anti-DNA, anti-Ro, anti-La	Prednisona
Kiely (1995) ⁹	M	22	Ninguno	ANA+, anti-DNA	Prednisolona
Linardaki (1999) ¹⁰	M	21	Fiebre, artralgias, alopecia, rash, aftas	ANA 1/80, anti-Ro, anti-La	Prednisolona
Linardaki (1999) ¹⁰	M	28	Artralgias, lupus discoide	ANA 1/320, anti-Ro, anti-La, C4 bajo	Gammaglobulinas
Duarte-Salazar (2000) ¹¹	M	21	Fotosensibilidad, rash, artritis	ANA 1/320, anti-DNA, anticardiolipina	Ciclosporina A
Jimeno-Sainz (2001) ¹²	M	19	Artritis	ANA, anti-DNA	Prednisona
Mavragani (2003) ¹³	M	38	Fotosensibilidad, rash	ANA 1/640, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, C4 bajo	Prednisolona
Iwadata (2006) ¹⁴	M	33	Ninguno	ANA 1/20480, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, C3 y C4 bajos	Ciclosporina A
Minami (2006) ¹⁵	M	33	Fotosensibilidad, proteinuria	ANA 1/640, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, C4 bajo	Prednisolona
Fallahi (2014) ¹⁶	M	58	Artritis, timoma	ANA 1/320, anti-DNA	Prednisolona + hidroxiclороquina

LES: lupus eritematoso sistémico; H: hombre; M: mujer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Means RT Jr. Pure red cell aplasia. *Blood* 2016 Nov 24;128(21):2504-2509. doi: 10.1182/blood-2016-05-717140.
2. Habib GS, Saliba WR, Froom P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum* 2002 Feb;31(4):279-83. doi: 10.1053/sarh.2002.30440.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology. Classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.
4. Ahmed SA, Farha MA, Rashed LA, Hamaad M. Pathogenic role of érythropoïétine in Egyptian systemic lupus erythematosus anemic patients. Prevalence of different types of anemia in SLE. *Rev Colomb Reumatol* 2019;26(3):151-9.
5. Heck LW, Alarcón GS, Ball GV, et al. Pure red cell aplasia and protein-losing enteropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985 Sep;28(9):1059-61. doi: 10.1002/art.1780280914.
6. Franzén P, Friman C, Pettersson T, Fyhrquist F, Ruutu T. Combined pure red cell aplasia and primary autoimmune hypothyroidism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987 Jul;30(7):839-40. doi: 10.1002/art.1780300720.
7. Yamauchi K, Arimori S. Effective methylprednisolone "pulse" therapy in myeloerythroid aplasia associated with systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Tokai J Exp Clin Med* 1987 Dec;12(5-6):337-41.
8. Barba-Romero MA, Moreno-Merino M, Medrano-González F, Puras-Tellaeché A. Pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus. *An Med Int* 1992 Jun;9(6):311-2.
9. Kiely PD, McGuckin CP, Collins DA, Bevan DH, Marsh JC. Erythrocyte aplasia and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995 Oct;4(5):407-11. doi: 10.1177/096120339500400512.
10. Linardaki GD, Boki KA, Fertakis A, Tzioufas AG. Pure red cell aplasia as presentation of systemic lupus erythematosus: antibodies to erythropoietin. *Scand J Rheumatol* 1999;28(3):189-91. doi: 10.1080/03009749950154293.
11. Duarte-Salazar C, Cazarín-Barrientos J, Goycochea-Robles MV, Collazo-Jaloma J, Burgos-Vargas R. Successful treatment of pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Oct;39(10):1155-7. doi: 10.1093/rheumatology/39.10.1155.
12. Jimeno-Sainz A, Blázquez-Encinar JC, Conesa V. Pure red aplasia as the first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2001 Jul;111(1):78-9. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00787-2.
13. Mavragani CP, Vlachaki E, Voulgarelis M. Pure red cell aplasia in a Sjögren's syndrome/lupus erythematosus overlap patient. *Am J Hematol* 2003 Apr;72(4):259-62. doi: 10.1002/ajh.10302.
14. Iwadate H, Kobayashi H, Shio K, et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated by pure red cell aplasia and idiopathic portal hypertension after thymectomy. *Mod Rheumatol* 2006;16(2):109-12. doi: 10.1007/s10165-006-0465-7.
15. Minami R, Izutsu K, Miyamura T, Yamamoto M, Sue-matsu E. A case of systemic lupus erythematosus accompanied with pure red cell aplasia. *Japanese J Clin Immunol* 2006;29(3):148-53. doi: 10.2177/jsci.29.148.
16. Fallahi S, Akbarian M, Dabiri S. Pure red cell aplasia as a presenting feature in systemic lupus erythematosus and association with thymoma, hypothyroidism and hypoparathyroidism: a case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014 Apr;13(2):138-43.

Revisión

Artralgias persistentes luego de infección por virus Chikungunya

Persistent arthralgia after Chikungunya virus infection

Nicolás Martín Lloves Schenone

RESUMEN

Médico Reumatólogo, Hospital
Churruca Visca, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: artralgias; artritis;
virus Chikungunya; artritis posviral.

Introducción: el virus Chikungunya (CHIKV) es un virus ARN que se transmite a través de mosquitos; se asocia a manifestaciones articulares, tanto en fases agudas, como también a síntomas persistentes articulares pasada la infección.

Objetivos: describir la prevalencia informada de artritis reumatoidea (AR) en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica.

Materiales y métodos: revisión bibliográfica, no sistemática, de artículos científicos publicados desde 2001 hasta 2022, en inglés y español, en las siguientes bases de datos: Medline, Cochrane, Lilacs y Scielo. No se hicieron restricciones en base al tipo de estudio. Se revisaron los resúmenes y, en caso de ser necesario, se evaluaron los artículos completos teniendo en cuenta para su selección los trabajos que describían la asociación de CHIKV AR en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda y crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica. Para la búsqueda de artículos en los diferentes motores de búsqueda se emplearon las siguientes ecuaciones de búsqueda: "Chikungunya virus" y "arthritis"; "Chikungunya virus" y "persistent arthralgias". Como criterio de inclusión, se aplicaron los artículos que mencionaban la infección en adultos y describieran la presencia de AR en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda y crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica.

Luego de la búsqueda inicial, se seleccionaron 26 artículos que se consideraron relevantes para esta revisión. De los 26 artículos seleccionados, siete fueron revisiones bibliográficas no sistémicas, seis estudios preclínicos (tres en ratones, dos de secuenciación viral y uno de inmunidad celular), cuatro estudios corte transversal descriptivos, cuatro longitudinales prospectivos, dos estudios retrospectivos, una revisión sistémica con metaanálisis, una guía de práctica clínica y una serie de casos clínicos.

Resultados: la prevalencia informada de pacientes con AR por CHIKV que progresan a una etapa crónica varía de 4,1 a 78,6%. Las rodillas, tobillos, codos, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas son las articulaciones más frecuentemente comprometidas en la fase crónica. El mecanismo por el cual el CHIKV se induce la AR crónica aún está en investigación, y es la persistencia del virus en macrófagos y el mimetismo molecular las teorías más aceptadas hasta el momento. Con respecto al desarrollo de AR en pacientes luego de la infección por CHIKV, no hay a la fecha una postura definida. Existe consenso respecto a que la AR es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuentemente encontrada en pacientes recuperados de CHIKV. Dos estudios demostraron que entre un 5 y un 36% de los pacientes que fueron evaluados por artralgias post-CHIKV cumplían criterios del *American College of Rheumatology* (ACR 2010) de AR.

Conclusiones: el compromiso musculoesquelético, principalmente las artralgias crónicas son una manifestación frecuente en un gran número de pacientes recuperados de CHIKV. Si bien hay discrepancia entre los diferentes autores, existe una prevalencia aproximada del 30% de síntomas articulares crónicos posteriores a la infección viral. En general, el compromiso es poliarticular, simétrico y afecta principalmente a las articulaciones de la mano y las rodillas. Deben realizarse más investigaciones y estudios para establecer guías de abordaje de los pacientes con compromiso articular y antecedentes de infecciones por arbovirus.

ABSTRACT

Contacto del autor: Nicolás Martín Lloves Schenone

E-mail: nicolaslloves@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 14/02/22

Fecha de trabajo aceptado: 16/12/22

Conflictos de interés: el autor declara que no presenta conflictos de interés.

Introduction: the Chikungunya virus (CHIKV) is an RNA virus that is transmitted through mosquitoes, which is associated with joint manifestations both in acute phases as well as persistent joint symptoms after the infection.

Objectives: to describe the reported prevalence of arthritis in CHIKV infection in its different phases: acute, subacute, chronic, and the persistence of arthralgia in the chronic phase.

Materials and methods: non-systematic bibliographic review of scientific articles published from 2001 to 2022, in English and Spanish, in the following databases: Medline, Cochrane, Lilacs, Scielo. No restrictions were made based on the type of study. The abstracts were reviewed and, if necessary, the complete articles were evaluated, taking into account for their selection the works that described the association of the CHIKV virus with arthritis in its different phases: acute, subacute, chronic, and the persistence of arthralgia in the chronic phase. To search for articles in the different search engines, the following search equations were used: "Chikungunya virus" and "arthritis"; "Chikungunya virus" and "persistent arthralgias". Articles that spoke of infection in adults and described the presence of arthritis and chronic arthralgia once the acute and subacute phases, respectively, were applied as inclusion criteria. After the initial search, 26 articles were considered relevant for this review. Of the 26 articles selected, 7 were non-systemic bibliographic reviews, 6 preclinical studies (3 in mice, 2 on viral sequencing and 1 on cellular immunity), 4 descriptive cross-sectional studies, 4 prospective longitudinal, 2 retrospective studies, 1 systemic review with meta-analysis, 1 clinical practice guideline and 1 series of clinical cases.

Results: The reported prevalence of patients with CHIKV arthritis progressing to a chronic stage ranges from 4.1 to 78.6%. The knees, ankles, elbows, wrists, and metacarpophalangeal joints are the most frequently involved joints in the chronic phase. The mechanism by which CHIKV induces chronic arthritis remains under investigation, with virus persistence in macrophages and molecular mimicry being the most accepted theories to date. Regarding the development of Rheumatoid Arthritis (RA) in patients after CHIKV infection, there is no defined position to date. There is consensus that RA is the most frequently found inflammatory rheumatic disease in patients recovered from CHIKV. Two studies have shown that between 5% and 36% of patients who were evaluated for post-CHIKV arthralgia met the 2010 ACR criteria for RA.

Conclusions: Musculoskeletal compromise, mainly chronic arthralgia, is a frequent manifestation in a large number of patients recovered from CHIKV. Although there is discrepancy between the different authors, there is an approximate prevalence of 30% of chronic joint symptoms after viral infection. The compromise is generally polyarticular, symmetrical and mainly affects joints of the hand and knees. More research and studies must be carried out in order to establish management guidelines for patients with joint involvement and a history of arbovirus infections.

Key words: arthralgias; arthritis; Chikungunya virus; post viral arthritis.

INTRODUCCIÓN

El virus Chikungunya (CHIKV) es un virus ARN del género alfavirus, familia *Togaviridae*, asociado a brotes, considerado una enfermedad emergente^{1,2,3}. El virus se transmite a través de mosquitos, y el *Aedes aegypti* es el principal vector. Hasta el momento se identificaron al menos tres genotipos de CHIKV⁴.

Las artralgias, junto con la fiebre elevada, son una de las manifestaciones clínicas más frecuentes e incapacitantes, tanto en la fase aguda y subaguda, como en los pacientes que presentan síntomas crónicos posteriores a los 3 meses del contagio⁵.

La infección por CHIKV puede dividirse en una fase aguda y otra fase crónica. La fase aguda, a su vez, se subdivide en fase virémica (con una duración de 5 a 10 días) y fase posvirémica o subaguda (puede extenderse de entre 6 a 21 días).

La primera fase se caracteriza por la presencia de fiebre alta, poliartalgias, mialgias, conjuntivitis y exantema. En la fase subaguda, la fiebre cede con persistencia de los síntomas articulares y marcada astenia^{6,7}. Los pacientes pueden desarrollar tanto artritis reumatoidea (AR) como tenosinovitis y bursitis hasta en un 70%. La AR suele ser poliarticular, simétrica y afectar tanto articulaciones pequeñas como grandes^{8,9}. Un estudio descriptivo desarrollado en Colombia en 2018 evaluó las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad aguda que se presentaron al Servicio de Emergencias, y fueron la fiebre y las manifestaciones músculo articulares las más prevalentes; en orden de frecuencia se describieron: mialgias (81%), artralgias severas (70,6 %) y AR periférica (41%)¹⁰.

El compromiso musculoesquelético, principalmente las artralgias crónicas y la AR son manifestaciones frecuentes en un gran número de pacientes recuperados de CHIKV. Se ha descrito la persistencia de ARN viral en macrófagos sinoviales con activación del sistema inmune innato y adaptativo, lo cual perpetúa la producción de citoquinas inflamatorias con la posterior apari-

ción de síntomas articulares. Hasta el momento no existe suficiente información acerca de la fisiopatología y el rol de virus en el desarrollo de una posterior artropatía inflamatoria.

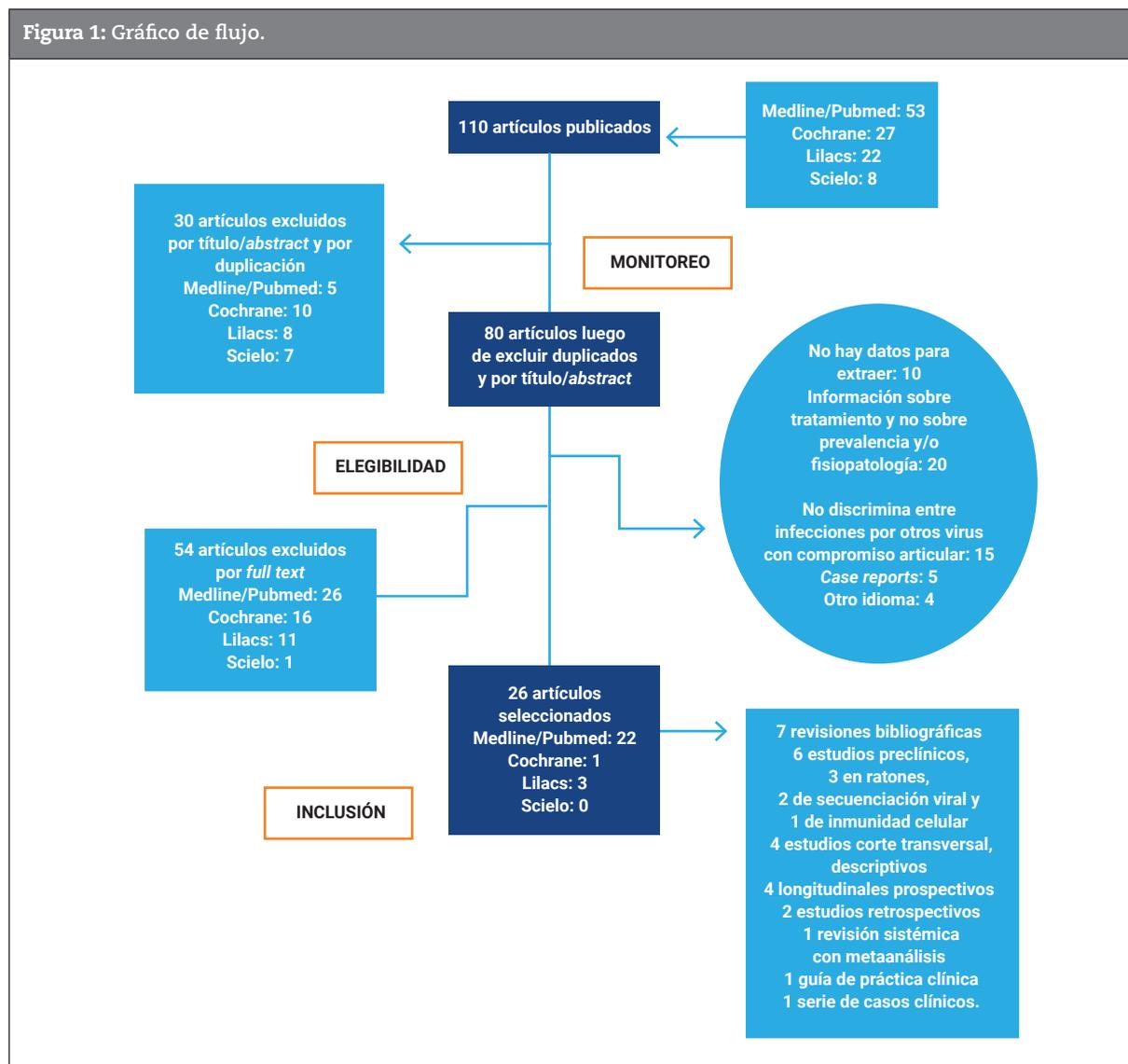
El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de AR en la infección por CHIKV en sus diferentes (fases, aguda, subaguda y crónica), además de la persistencia de artralgias en la fase crónica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica, no sistemática, de artículos científicos publicados desde 2001 hasta 2022, en inglés y español, en las siguientes bases de datos: Medline, Cochrane, Lilacs y Scielo. No se hicieron restricciones en base al tipo de estudio. Se revisaron los resúmenes y, en caso de ser necesario, se evaluaron los artículos completos teniendo en cuenta para su selección los trabajos que describían la asociación de CHIKV AR en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda y crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica. Para la búsqueda de artículos en los diferentes motores de búsqueda se emplearon las siguientes ecuaciones de búsqueda: “*Chikungunya virus*” y “*arthritis*”; “*Chikungunya virus*” y “*persistent arthralgias*”. Como criterio de inclusión, se aplicaron los artículos que mencionaban la infección en adultos y describieran la presencia de AR en la infección por CHIKV en sus diferentes fases (aguda, subaguda y crónica) y la persistencia de artralgias en la fase crónica.

Luego de la búsqueda inicial se seleccionaron 26 artículos que se consideraron relevantes para esta revisión. De los 26 artículos seleccionados, siete fueron revisiones bibliográficas no sistémicas, seis estudios preclínicos (tres en ratones, dos de secuenciación viral y uno de inmunidad celular), cuatro estudios de corte transversal descriptivos, cuatro longitudinales prospectivos, dos estudios retrospectivos, una revisión sistémica con metaanálisis, una guía de práctica clínica y una serie de casos clínicos (Figura 1).

Figura 1: Gráfico de flujo.



RESULTADOS

La prevalencia informada de pacientes con AR por CHIKV que progresan a una etapa crónica varía del 4,1 al 78,6%^{11,12}. Las rodillas, tobillos, codos, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas son las articulaciones más frecuentemente comprometidas en la fase crónica⁵. En un trabajo realizado por Matthews et al. se encontró una prevalencia de síntomas articulares crónicos del 25% después de una media de seguimiento de 20 meses⁵. La presencia de AR crónica posterior una infección por CHIKV es de aproximadamente el 14%, según un metaanálisis publicado por Rodríguez-Morales et al., y son los factores como la edad mayor a 45 años y la carga viral elevada durante la fase aguda los predictores de la misma¹². Dos publicaciones

de Morrison y Sissoko et al. establecieron que el género femenino, el compromiso simétrico poliarticular y la osteoartritis fueron factores de riesgo de progresión a enfermedad crónica. Niveles elevados en sangre de IL-6 y de ferritina se relacionaron con la severidad y cronicidad del compromiso articular^{7,11}. De Andrade et al. observaron hasta un 20% de pacientes con síntomas de tipo neurológico, como parestesias, disestesias y dolor tipo neuropático en la fase crónica^{5,6,11,12}. O'Sullivan et al. publicaron un trabajo en 2019 que evaluó la persistencia de artralgias posteriores al brote agudo de infección viral por CHIKV en 306 adultos¹³. El 70% de los pacientes reportó artralgias luego de un período de entre 8 a 12 meses posteriores a la fase aguda. Las artralgias severas se asociaron al género

femenino (OR 2.44; IC 95%: 1,08, 5,52) y a la presencia de AR en la fase aguda (OR: 3.78; IC 95%: 1,23, 11,62)¹³.

En 2016, en la Universidad de El Salvador, Castillo y Paniagua presentaron una tesis cuyo objetivo fue caracterizar a los pacientes con artropatía pos-CHIKV en un consultorio de Reumatología en un período de un año. Enrolaron 40 pacientes con compromiso poliarticular, y fueron las articulaciones de la mano y las rodillas las más afectadas. Se describió sinovitis clínica en 27 pacientes (67,5%). La duración de los síntomas varió de entre 6 a 24 meses, persistiendo solo en un paciente la artropatía luego de 2 años de seguimiento. No se observaron deformidades articulares ni erosiones¹⁴.

Una publicación de la Universidad Nacional de Colombia describió la presencia de artritis en un 30% de los 97 pacientes evaluados posterior al proceso infeccioso agudo por CHIKV. Los sujetos fueron evaluados con herramientas clinimétricas como el *Disease Activity Score 28 (DAS28)* y el *Health Assessment Questionnaire (HAQ)*. Se observó compromiso leve a moderado en un 90% de los casos y la media de HAQ fue de 1,02. También se reportó afectación de la calidad de vida mediante el cuestionario SF-36¹⁵.

DISCUSIÓN

El mecanismo por el cual el CHIKV induce la AR crónica aún se encuentra en investigación. Una de las teorías propone que la persistencia del virus, principalmente de los ácidos nucleicos, induce una respuesta inmune persistente. La hipótesis más aceptada sostiene que el virus se replicaría tanto en macrófagos como en el tejido sinovial, provocando una tormenta de citoquinas y una proliferación de células TH1 lo que perpetúa la respuesta inmune. La infección crónica se asocia con altos niveles de proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), IL-6 e IL-12, cumpliendo las células T CD4+ un papel importante en el desarrollo y persistencia de la AR. Se ha descrito la persistencia de ácido ribonucleico del virus en los macrófagos sinoviales. Varios autores sostienen que un mecanismo de mimetismo molecular podría explicar la persistencia de síntomas articulares luego de la eliminación del virus^{16,17,18,19,20,21,22,23,24}.

Con respecto al desarrollo de la AR en pacientes luego de la infección por CHIKV, no

existe hasta el momento una postura definida. Sin embargo, hay consenso respecto a que la AR es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuentemente encontrada en pacientes recuperados de CHIKV. Dos estudios publicados por Manimunda y Essackjee et al. respectivamente, evidenciaron que entre un 5 y un 36% de los pacientes cumplían criterios ACR 2010 para AR posterior a la infección viral luego de un seguimiento que varió entre los 10 a 27 meses^{16,24}. En lo que respecta a la positividad de los marcadores serológicos factor reumatoideo (FR) y anti-CCP, los resultados son contradictorios. Javelle et al. publicaron, en 2015, una prevalencia de hasta un 30% de positividad de al menos uno de los marcadores en pacientes recuperados de CHIKV, por otro lado, Manimunda reportó solo un 5% de positividad para anti-CCP y 100% de negatividad para FR^{24,25}. No obstante, se requieren más estudios a largo plazo para determinar la asociación entre AR y CHIKV^{14,24}. Un estudio de Bouquillard et al. describió 21 casos de AR en pacientes con antecedente de infección previa por CHIKV en 2009²⁶.

Se informaron erosiones óseas en AR pos-CHIKV. En dos estudios se observó evidencia de progresión radiográfica con erosiones y/o pinzamiento en 17 (80%) de 21 pacientes con diagnóstico de AR pos-CHIKV²⁵.

CONCLUSIONES

El compromiso musculoesquelético, principalmente las artralgias crónicas y la AR son manifestaciones frecuentes en un gran número de pacientes recuperados de CHIKV.

Si bien existe discrepancia entre los diferentes autores, la prevalencia aproximada de síntomas articulares crónicos posteriores a la infección viral es del 30%. El compromiso es en general poliarticular, simétrico y afecta principalmente a las articulaciones de la mano y las rodillas pudiendo comprometer seriamente la calidad de vida. El sexo femenino, la edad avanzada y la presencia de AR durante la fase aguda se consideran predictores para el desarrollo de una AR posterior.

La mayoría de los autores concluye que deben realizarse más investigaciones y estudios para establecer guías de abordaje de los pacientes con compromiso articular y antecedentes de infecciones por arbovirus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forrester NI, Palacios G, Tesh RB, et al. Genome-scale phylogeny of the alphavirus genus suggests a marine origin. *J Virol* 2012;86:2729-38.
2. Powers AM, Brault AC, Shirako Y, et al. Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *J Virol* 2001;75:10118-31.
3. Roosenhoff R, Anfasa F, Martina B. The pathogenesis of chronic chikungunya: evolving concepts. *Future Virol* 2016;11:61-77.
4. Zeller H, Van Bortel W, Sudre B. Chikungunya: Its history in Africa and Asia and its spread to new regions in 2013-2014. *J Infect Dis* 2016;214:S436-S440.
5. Mathews AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:935-59.
6. Simon F, Javelle E, Cabie A, et al. French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistent presentations). *Med Mal Infect* 2015;45:243-63.
7. Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol* 2014;88:11644-7.
8. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med* 2015;372:1231-9.
9. Zaid A, Gérardin P, Taylor A, et al. Review: chikungunya arthritis: implications of acute and chronic inflammation mechanisms on disease management. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:484-95.
10. Jiménez-Canizales CE, et al. Manifestaciones agudas en infección por virus del chikungunya en una ciudad endémica de Colombia. *Rev Cubana Salud Pública* 2020;46(3) Citado: 31/01/22. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662020000300009&lng=es&nrm=iso>. Epub 25-Nov-2020. ISSN 0864-3466.
11. Sissoko D, Malvy D, Ezzedine K, et al. Post-epidemic Chikungunya disease on reunion island. Course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3: e389.
12. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón S, et al. Prevalence of post-chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1849-58.
13. O'Sullivan O, Campbell T, Darby A, Mourillon N, Campbell J, Melbourne T, Green V, Jackson MD. Chikungunya virus infection-associated arthralgia in adult Jamaicans post-outbreak. *West Indian Medical Journal* 2018;67(3):190-196. doi: 10.7727/wimj.2018.090
14. Castillo-Hernández G, Paniagua Jampierre M. Caracterización de los pacientes con probable de artropatía post-chikungunya en el consultorio de Reumatología del Instituto salvadoreño del Seguro Social en el año 2015-2016. Tesis Universidad de El Salvador 2016.
15. Abella J, Rojas A, Rojas C, Rondón F, Medina Y, Peña M, Campo A, Rico A, Mercado M. Clinical and immunological features of post-chikungunya virus chronic arthritis and its effect on functional ability and quality of life in a cohort of Colombian patients. *Revista Colombiana de Reumatología* 2019;26(4):253-259. doi: 10.1016/j.rcrue.2019.12.001.
16. Essackjee K, Goorah S, Ramchurn SK, Cheeneebash J, Walker-Bone K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. *Postgrad Med J* 2013;89:440-7.
17. Schilte C, Staikovsky F, Couderc T, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2137.
18. Tang BL. The cell biology of Chikungunya virus infection. *Cell Microbiol* 2012; 14:1354-63.
19. Lum FM, Teo TH, Lee WW, Kam YW, et al. An essential role of antibodies in the control of Chikungunya virus infection. *J Immunol* 2013;190:6295-302.
20. Kam YW, Simarmata D, Chow A, et al. Early appearance of neutralizing immunoglobulin G3 antibodies is associated with chikungunya virus clearance and long-term clinical protection. *J Infect Dis* 2012; 205:1147-54.
21. Hawman DW, Stoermer KA, Montgomery SA, et al. Chronic joint disease caused by persistent Chikungunya virus infection is controlled by the adaptive immune response. *J Virol* 2013;87:13878-88.
22. Burt FJ, Chen W, Miner JJ, et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e107-17.
23. Gardner J, Anraku I, Le TT, et al. Chikungunya virus arthritis in adult wild-type mice. *J Virol* 2010; 84: 8021-32.
24. Manimunda SP, Vijayachari P, Uppoor R, et al. Clinical progression of chikungunya fever during acute and chronic arthritic stages and the changes in joint morphology as revealed by imaging. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104:392-9.
25. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-Chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003603.
26. Bouquillard E, Combe B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. *Jt Bone Spine* 2009;76.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



Reglamento de publicaciones

Historial de la revista

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

Equipo editorial

Dr. Dario Scublinsky, Editor jefe

Editores de sección

Dra. Marina García Carrasco, Dr. Ignacio Gandino

Asistente editorial

Dra. Laura de la Torre

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, Ardizzzone 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**