

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 34 • Volumen 34 • Nº 1 • Enero-marzo de 2023 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de **Reumatología**

• EDITORIAL

• ARTÍCULOS ORIGINALES

Seguridad de las drogas biológicas y sintéticas dirigidas utilizadas en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas.
Datos del registro BIOBADASAR 3.0

Calidad de vida en pacientes con esclerosis sistémica en confinamiento por pandemia de COVID-19 en Argentina

• CASOS CLÍNICOS

Enfermedad relacionada con IgG4, enfermedad de Erdheim Chester y compromiso aórtico y/o sus ramas. Diagnóstico diferencial con otras vasculitis de grandes vasos

Hidronefrosis como manifestación inusual y distractora en el diagnóstico de una vasculitis ANCA positiva.
A propósito de un caso

Exoftalmos bilateral por compromiso orbitario debido a enfermedad relacionada con IgG4

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

Oscar Gut

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

Francisco Paulin

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

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 34 • Volumen 34 • Nº 1 • Enero-marzo de 2023

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



Registros Legales e Indexación

Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

Domicilio legal de la Revista:

Av. Callao 384, piso 2, depto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la República Argentina: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°: EX-2021-78265964-APN-DNDA#MJ.

La Revista Argentina de Reumatología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología, que se edita ininterrumpidamente desde 1989. Se encuentra indizada en el Núcleo Básico de Revistas Científicas (NBR); en el Scientific Electronic Library Online (SciELO); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo de Latindex Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; 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 34 • Volumen 34 • Nº 1 • Enero-marzo de 2023 • 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

- Sobre la seguridad de las drogas biológicas y terapias dirigidas en Reumatología

Darío Scublinsky..... 1

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Seguridad de las drogas biológicas y sintéticas dirigidas utilizadas en pacientes con enfermedades reumáticas inmuno mediadas. Datos del registro BIOBADASAR 3.0

Carolina A. Isnardi, Karen Roberts, Ida Exeni, Mercedes De La Sota, Enrique Soriano, Diana Dubinsky, Gustavo Medina, Guillermo A. Berbotto, Edson J. Velozo, Silvia Papisidero, Julieta Gamba, Verónica Saurit, Gustavo Citera, Mónica Díaz, Erika Catay, Graciela Gómez, Mónica Sacnun, María S. Larroude, Emilia Cavillon, Anastasia Secco, Nora Aste, Bernardo Pons-Estel, Mercedes A. García, Cecilia Pisoni, Gladys Bovea, Liliana Morales, Amelia Granel, Carla Gobbi, Verónica Savio, Analia P. Álvarez, Gustavo Casado, Sidney Soares Souza, Ingrid Petkovic, Cecilia Castro, Osvaldo Kerzberg, María de los Ángeles Gallardo, Alejandro Brigante, María Haye Salinas, María Agustina Alfaro, Guillermo J. Pons-Estel, María Celina De La Vega..... 3

- Calidad de vida en pacientes con esclerosis sistémica en confinamiento por pandemia de COVID-19 en Argentina

Pía Izaguirre, María Natalia Tamborenea, Alejandro Brigante, Gabriela Salvatierra, Mirtha Sabelli, Gisela Pendon, Fabián Caro, Josefina Molina, Alejandro Nitsche, Demelza Yucra, Julieta Morbiducci, Marina Dalpiaz, Paula Pucci, María Elena Crespo, Sandra Fabiana Montoya..... 16

Summary

EDITORIAL

- On the safety of biological drugs and targeted therapies in rheumatology

Darío Scublinsky..... 1

ORIGINAL ARTICLES

- Safety of biological and targeted synthetic drugs in patients with immune-mediated rheumatic diseases. Data from the BIOBADASAR 3.0 registry

Carolina A. Isnardi, Karen Roberts, Ida Exeni, Mercedes De La Sota, Enrique Soriano, Diana Dubinsky, Gustavo Medina, Guillermo A. Berbotto, Edson J. Velozo, Silvia Papisidero, Julieta Gamba, Verónica Saurit, Gustavo Citera, Mónica Díaz, Erika Catay, Graciela Gómez, Mónica Sacnun, María S. Larroude, Emilia Cavillon, Anastasia Secco, Nora Aste, Bernardo Pons-Estel, Mercedes A. García, Cecilia Pisoni, Gladys Bovea, Liliana Morales, Amelia Granel, Carla Gobbi, Verónica Savio, Analia P. Álvarez, Gustavo Casado, Sidney Soares Souza, Ingrid Petkovic, Cecilia Castro, Osvaldo Kerzberg, María de los Ángeles Gallardo, Alejandro Brigante, María Haye Salinas, María Agustina Alfaro, Guillermo J. Pons-Estel, María Celina De La Vega..... 3

- Quality of life in patients with systemic sclerosis in confinement due to the COVID-19 pandemic in Argentina

Pía Izaguirre, María Natalia Tamborenea, Alejandro Brigante, Gabriela Salvatierra, Mirtha Sabelli, Gisela Pendon, Fabián Caro, Josefina Molina, Alejandro Nitsche, Demelza Yucra, Julieta Morbiducci, Marina Dalpiaz, Paula Pucci, María Elena Crespo, Sandra Fabiana Montoya..... 16

CASOS CLÍNICOS

- **Enfermedad relacionada con IgG4, enfermedad de Erdheim Chester y compromiso aórtico y/o sus ramas. Diagnóstico diferencial con otras vasculitis de grandes vasos**

*María Eugenia Correa Lemos, Jesica Gallo,
Alberto Ortiz, Sergio Paira.....*23

- **Hidronefrosis como manifestación inusual y distractora en el diagnóstico de una vasculitis ANCA positiva. A propósito de un caso**

*Gabriel Calderón Valverde, Yu Ya Lin Chen*37

- **Exoftalmos bilateral por compromiso orbitario debido a enfermedad relacionada con IgG4**

*Pablo Finucci Curi, María Emilia Sattler,
Marcos Roberto Matteoda*40

CLINICAL CASES

- **IgG4 related disease, Erdheim Chester disease and aortic involvement and/or its branches. Differential diagnosis with other large vessel vasculitis**

*María Eugenia Correa Lemos, Jesica Gallo,
Alberto Ortiz, Sergio Paira.....*23

- **Hydronephrosis as an unusual and distracting manifestation in the diagnosis of ANCA-positive vasculitis. About a case**

*Gabriel Calderón Valverde, Yu Ya Lin Chen*37

- **Bilateral exophthalmos due to orbital involvement due to IgG4-related disease**

*Pablo Finucci Curi, María Emilia Sattler,
Marcos Roberto Matteoda*40

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
DOLOR LEVE

Naproxen
500
DOLOR CRÓNICO

Naproxen
RAPID
DOLOR AGUDO

Naproxen
750 | AP
ACCIÓN PROLONGADA

Naproxen
DISEN
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

Sobre la seguridad de las drogas biológicas y terapias dirigidas en Reumatología

On the safety of biological drugs and targeted therapies in rheumatology

Con el advenimiento de las drogas biológicas en Reumatología, hace más de 20 años, se inauguró un nuevo capítulo en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, con notables mejoras en la calidad de vida de los pacientes reflejada a través de remisiones sostenidas, disminución en la progresión estructural, reducción significativa en la evolución a discapacidad, siendo que muchos pacientes pueden llevar hoy en día una vida normal aún en condiciones de enfermedades basalmente agresivas. Quince años después, con la aparición de los inhibidores JAK, la terapéutica amplió las oportunidades para los tratamientos orales con altas tasas de eficacia. Sin embargo, como todo medicamento con acción inmunomoduladora, todos estos tratamientos no están exentos de efectos adversos, algunos de ellos frecuentes y esperables, otros más raros y con distintos niveles de intensidad.

Los estudios clínicos preaprobación de las drogas son de fundamental relevancia para identificar los efectos adversos más frecuentes o que ponen en peligro la vida de los pacientes. Sin embargo, el número de sujetos expuestos al riesgo en estos estudios (tasa de eventos adversos) no es elevado en los estudios clínicos. Por ende, resulta de suma importancia contar con datos de registros de eventos adversos enfocados en el medio donde nos desempeñamos y también como aporte a la información mundial respecto de estos medicamentos. En la farmacovigilancia de estas drogas, varias cohortes internacionales realizaron contribuciones significativas al cono-

cimiento de efectos adversos como la tuberculosis, diversos tipos de neoplasias, herpes zóster, riesgo cardiovascular, entre otros.

En este número de la Revista Argentina de Reumatología se destaca el trabajo del equipo BIOBADASAR de la Sociedad Argentina de Reumatología (Isnardi C. y col.). En este nuevo reporte de la seguridad de las drogas biológicas y dirigidas en enfermedades reumáticas inmunomediadas se extrajeron datos recopilados hasta el 31 de enero de 2023. Se recuerda para quienes no conocen los reportes previos de BIOBADASAR, que es un registro voluntario, prospectivo, de seguimiento de efectos adversos de tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. Existe un grupo de estudio con las drogas mencionadas y un grupo control sin ellas, y los pacientes son seguidos hasta alguno de los desenlaces habituales para estos registros (pérdida de seguimiento, retiro del consentimiento informado, o fallecimiento).

En este trabajo se incluyó un total de 6253 pacientes, los cuales aportaron 9533 ciclos de tratamiento, incluyendo 3647 (38,3%) ciclos sin drogas modificadoras de la enfermedad biológicas (DME-b) y sintéticas dirigidas (DME-sd) y 5886 (61,7%) con DME-b/sd.

Se reportaron 5890 efectos adversos en un total de 2701 tratamientos (844 y 1857 sin y con DME-b/sd, respectivamente), con una incidencia de 53,9 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 51,9-55,9). La misma fue mayor en los ciclos con DME-b/sd (71,1 eventos cada 1000 pacientes/año,

IC 95% 70,7- 77,5 versus 33,7, IC 95% 31,5-36,1; $p < 0,001$). Las infecciones, particularmente las de la vía aérea superior, fueron los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos.

El 18,7% de los ciclos con DME-b/sd fue discontinuado a causa de un efecto adverso, significativamente mayor a lo reportado en el otro grupo (11,5%; $p < 0,001$). En el análisis ajustado, las DME-b/sd se asociaron a mayor riesgo de presentar al menos un efecto adverso (HR 1,82, IC 95% 1,64-1,96). De igual manera, la mayor edad, el mayor tiempo de evolución, el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y el uso de corticoides se asociaron a mayor riesgo de efectos adversos.

Desde ya que este tipo de reportes tiene sus limitaciones metodológicas, pero el valor como herramienta para obtener conclusiones supera ampliamente los problemas que puedan surgir en sacar algunas conclusiones puntuales. Es nuestra recomendación, desde la Revista Argentina de Reumatología, la lectura y análisis de este nuevo reporte de BIOBADASAR que representa con gran fidelidad la realidad de la seguridad de las drogas biológicas y dirigidas en la especialidad, en nuestro medio.

Dr. Darío Scublinsky

Profesor Adjunto de Farmacología,

Facultad de Medicina, UBA

Editor, Revista Argentina de Reumatología

Artículo original

Seguridad de las drogas biológicas y sintéticas dirigidas utilizadas en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. Datos del registro BIOBADASAR 3.0

Safety of biological and targeted synthetic drugs in patients with immune-mediated rheumatic diseases. Data from the BIOBADASAR 3.0 registry

Carolina A. Isnardi¹, Karen Roberts¹, Ida Exeni², Mercedes De La Sota², Enrique Soriano², Diana Dubinsky², Gustavo Medina², Guillermo A. Berbotto², Edson J. Velozo², Silvia Papisidero², Julieta Gamba², Verónica Saurit², Gustavo Citera², Mónica Díaz², Erika Catay², Graciela Gómez², Mónica Sacnun², María S. Larroude², Emilia Cavillon², Anastasia Secco², Nora Aste², Bernardo Pons-Estel², Mercedes A. García², Cecilia Pisoni², Gladys Bovea², Liliana Morales², Amelia Granel², Carla Gobbi², Verónica Savio², Analía P. Álvarez², Gustavo Casado², Sidney Soares Souza², Ingrid Petkovic², Cecilia Castro², Osvaldo Kerzberg², María de los Ángeles Gallardo², Alejandro Brigante¹, María Haye Salinas¹, María Agustina Alfaro¹, Guillermo J. Pons-Estel¹, María Celina De La Vega^{2,3}

RESUMEN

¹ Unidad de Investigación, Sociedad Argentina de Reumatología, registro BIOBADASAR, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Investigador/a, registro BIOBADASAR, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Introducción: conocer la seguridad de las drogas actualmente disponibles para el tratamiento de las enfermedades reumáticas es muy importante al momento de tomar decisiones terapéuticas objetivas e individualizadas en la consulta médica diaria. Asimismo, datos de la vida real amplían el conocimiento revelado por los ensayos clínicos.

Objetivos: describir los eventos adversos (EA) reportados, estimar su frecuencia e identificar los factores relacionados con su desarrollo.

Materiales y métodos: se utilizaron datos BIOBADASAR, un registro voluntario y prospectivo de seguimiento de EA de tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. Los pacientes son seguidos hasta la muerte, pérdida de seguimiento o retiro del consentimiento informado. Para este análisis se extrajeron datos recopilados hasta el 31 de enero de 2023.

Resultados: se incluyó un total de 6253 pacientes, los cuales aportaron 9533 ciclos de tratamiento, incluyendo 3647 (38,3%) ciclos sin drogas modificadoras de la enfermedad biológicas y sintéticas dirigidas (DME-b/sd) y 5886 (61,7%) con DME-b/sd. Dentro de estos últimos, los más utilizados fueron los inhibidores de TNF y abatacept. Se reportaron 5890 EA en un total de 2701 tratamientos (844 y 1857 sin y con DME-b/sd, respectivamente), con una incidencia de 53,9 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 51,9-55,9). La misma fue mayor en los ciclos con DME-b/sd (71,1 eventos cada 1000 pacientes/año, IC 95% 70,7-77,5 versus 33,7, IC 95% 31,5-36,1; $p < 0,001$). Las infecciones, particularmente las de la vía aérea superior, fueron los EA más frecuentes en ambos grupos. El 10,9% fue serio y el 1,1% provocó la muerte del paciente. El 18,7% de los ciclos con DME-b/sd fue discontinuado a causa de un EA significativamente mayor a lo reportado en el otro grupo (11,5%; $p < 0,001$). En el análisis ajustado, las DME-b/sd se asociaron a mayor riesgo de presentar al menos un EA (HR 1,82, IC 95% 1,64-1,96). De igual manera, la mayor edad, el mayor tiempo de evolución, el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y el uso de corticoides se asociaron a mayor riesgo de EA.

Conclusiones: la incidencia de EA fue significativamente superior durante los ciclos de tratamientos que incluían DME-b/sd.

Palabras clave: registros; terapia biológica; terapia molecular dirigida.

ABSTRACT

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

Fecha de trabajo recibido: 13/03/23

Fecha de trabajo aceptado: 24/04/23

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

Key words: registries; biological therapy; molecular targeted therapy.

Introduction: knowing the efficacy and safety of the drugs currently available for the treatment of rheumatic diseases is very important when making objective and individualized therapeutic decisions in daily medical consultation. Likewise, real-life data extends the knowledge revealed by clinical trials.

Objectives: to describe the reported adverse events (AEs), estimate their frequency and identify factors associated to them.

Materials and methods: BIOBADASAR data were used, which is a voluntary, prospective follow-up registry of AEs of biological and synthetic treatments in patients with immune-mediated rheumatic diseases. Patients are followed until death, loss of follow-up, or withdrawal of informed consent. To carry out this analysis, the data collected up to January 31, 2023 was extracted.

Results: a total of 6253 patients were included, who contributed with 9533 treatment periods, including 3647 (38.3%) periods without b/ts-DMARDs and 5886 (61.7%) with b/ts-DMARDs. Among the latter, the most used were TNF inhibitors and abatacept. A total of 5890 AEs were reported in a total of 2701 treatments (844 and 1857 without and with b/ts-DMARDs, respectively), with an incidence of 53.9 events per 1000 patients/year (95% CI 51.9-55.9). It was higher during the periods with b/ts-DMARDs (71.1 events per 1000 patients/year, 95% CI 70.7-77.5 vs 33.7, 95% CI 31.5-36.1, $p < 0.001$). Infections, particularly those of the upper respiratory tract, were the most frequent AEs in both groups. 10.9% were severe and 1.1% were associated with the death of the patient. 18.7% of the periods with b/ts-DMARDs were discontinued due to an AE, significantly higher than that reported in the other group (11.5%; $p < 0.001$). In the adjusted analysis, b/ts-DMARDs were associated with a higher risk of presenting at least one AE (HR 1.82, 95% CI 1.64-1.96). Similarly, older age, longer evolution time, history of chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis of systemic lupus erythematosus, and use of corticosteroids were associated with a higher risk of AE.

Conclusions: the incidence of AEs was significantly higher during those treatment periods that included DME-b/sd.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las principales enfermedades reumáticas se ha modificado sustancialmente en los últimos 20 años. La profundización de los conocimientos acerca de la fisiopatogenia de las enfermedades, el diagnóstico temprano, la aplicación de objetivos claros y en busca de la remisión, y el desarrollo de nuevas terapias han mejorado el pronóstico de los pacientes¹⁻³.

Actualmente contamos con una amplia variedad de drogas, incluyendo las modificadoras de la enfermedad (DME) biológicas (-b), pequeñas moléculas y sus biosimilares y genéricos, respectivamente. Todas han sido aprobadas por las agencias reguladoras locales e internacionales. Sin embargo, los pacientes incluidos en ensayos clínicos son estrictamente seleccionados y vigilados, y no reflejan las características generales de la población habitualmente evaluada en la práctica diaria, así como tampoco se tienen en cuenta los problemas de acceso a la medicación y las preferencias de los pacientes.

Por este motivo es tan valiosa la información proveniente de registros de la vida real⁴.

Sabemos que nuestra población difiere íntegramente de la europea o estadounidense, tanto en aspectos genéticos como culturales y, por lo tanto, la respuesta al tratamiento y la seguridad de estas drogas no necesariamente son comparables entre los pacientes de diferentes orígenes. Si bien en la actualidad Argentina ha aumentado su representación en estudios pivotaes, es fundamental evaluar la seguridad de las drogas luego de su aprobación en el contexto de escenarios locales de la vida real⁵⁻⁷.

Conocer la eficacia y seguridad a largo plazo de las drogas disponibles teniendo en cuenta sus comorbilidades, fallas terapéuticas, preferencias y características clínicas, todo esto englobado en un escenario real, se convierte en una herramienta fundamental al momento de tomar decisiones terapéuticas objetivas e individualizadas en la consulta médica diaria. En este contexto, la Sociedad Argentina de Reu-

matología (SAR) se incorporó al programa BIOBADAMERICA (Registro Panamericano de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas) propulsado por la Sociedad Española de Reumatología y la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR)⁸, y desarrolló en 2010 el Registro Argentino de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas, BIOBADASAR⁹. El objetivo original del mismo fue identificar los principales eventos adversos (EA) que surjan del tratamiento crónico con DME-b y pequeñas moléculas en pacientes argentinos.

Los objetivos de este trabajo fueron describir los EA reportados, estimar su frecuencia e identificar los factores relacionados con su desarrollo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Registro BIOBADASAR. Diseño del estudio

El registro BIOBADASAR se describió previamente⁸⁻⁹. De manera abreviada, es un registro voluntario, prospectivo, de seguimiento de acontecimientos adversos y seguridad de tratamientos biológicos y sintéticos dirigidos en pacientes con enfermedades reumatológicas inmunomediadas. Actualmente se cuenta con datos de 56 centros públicos y privados de 13 provincias argentinas, de los cuales 38 trabajan activamente en el proyecto. Los investigadores obtienen los datos por revisión de historias clínicas y los pacientes son seguidos hasta la muerte, pérdida de seguimiento o retiro del consentimiento informado.

Para este análisis se extrajeron datos recopilados hasta el 31 de enero de 2023.

Población y variables de estudio

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años de edad, con diagnóstico de enfermedades reumáticas inflamatorias tratados con DMEs-b (originales y biosimilares) o pequeñas moléculas (originales o genéricas). A este grupo se lo identificó como "pacientes expuestos". Simultáneamente, se formó un grupo de pacientes apareado por diagnóstico, edad y sexo, tratado con DMEs convencionales, que se clasificó como "controles". Cada uno de los pacientes aportó uno o más ciclos de tratamiento.

Basalmente se consignaron datos demográficos, de diagnóstico y su fecha, y comorbilidades al momento del inicio del tratamiento. Se registraron la fecha de inicio del tratamiento, droga,

dosis, vía de administración y marca comercial utilizada, y actividad de la enfermedad al momento del corte del presente análisis. En cada visita anual se evaluó la actividad de la enfermedad. En caso de suspensión del fármaco, se consignaron la fecha y causa de la misma, utilizando las siguientes categorías: inefectividad, desarrollo de EA, embarazo no planificado, remisión, pérdida de seguimiento, otro o desconocido.

Se recolectó información acerca del desarrollo de los EA, definidos como aquellos acontecimientos perjudiciales para la salud del paciente que se hayan producido durante el tratamiento con la DME (convencional, biológica innovadora, biosimilar o sintética dirigida original o genérica). Los mismos se clasificaron según el *Superior Order Classification* (SOC) de MedDRA. Para evaluar la causalidad entre el EA y el tratamiento se utilizó el algoritmo de Naranjo¹⁰. En caso de presencia de un EA, se consignaron la fecha, descripción y gravedad del mismo, entendiendo por EA serio (EAS) aquel que desencadene la muerte, amenace la vida, demande hospitalización o la prolongue, produzca invalidez o incapacidad permanente, o se asocie a una anomalía o malformación congénita.

Aspectos éticos

Este estudio lo aprobó un comité de ética independiente (Comité de Ética Dr. Claude Bernard, número de aprobación 20230123.E, 23 de enero de 2023) 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 de los pacientes se trataron según la normativa de la ley nacional de protección de datos personales (ley 25326).

Análisis estadístico

Se analizaron todos los ciclos de tratamiento de los pacientes incluidos, pudiendo cada uno aportar a más de un ciclo en ambos grupos. Los grupos se conformaron de la siguiente manera: sin DME-b/sd, esquemas terapéuticos en los cuales no se incluyen agentes biológicos o sintéticos dirigidos; con DME-b/sd, esquemas

terapéuticos en los cuales no se incluyen agentes biológicos o sintéticos dirigidos, incluyendo drogas originales, biosimilares y genéricas.

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 primer cuartil (Q1)-tercer cuartil (Q3) o bien como medias con su correspondiente desvío estándar (DE), según la distribución de las mismas, y las categóricas, en frecuencia y porcentaje. Las primeras se compararon mediante el test T de Student o Wilcoxon, y las segundas con chi cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda.

La incidencia de EA se expresó en eventos cada 1000 pacientes/año y se comparó entre grupos. Se calculó el tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición del primer EA en ambos grupos con el fin de establecer la sobrevida libre de EA mediante curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. La comparación entre las curvas de supervivencia se realizó con el test Log-Rank. Para establecer los factores asociados al tiempo hasta el desarrollo del primer EA, se realizaron modelos de regresión de Cox ajustándolos a las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades, tipo de enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, uso de glucocorticoides, DME convencionales, biológicas y sintéticas dirigidas.

Para los test se utilizó un nivel de significación del 5%. Los análisis se efectuaron con el programa R versión 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, USA).

RESULTADOS

Se incluyó un total de 6253 pacientes, los cuales aportaron 9533 ciclos de tratamiento, incluyendo 3647 (38,3%) ciclos sin DME-b/sd y 5886 (61,7%) con DME-b/sd. Dentro del primer grupo, los agentes más utilizados fueron los glucocorticoides (47,3%), metotrexato (74,1%) y leflunomida (27,3%), mientras en el segundo, los inhibidores de TNF (63,0%) y tofacitinib (9,5%) fueron los fármacos biológicos y sintéticos dirigidos más frecuentemente reportados, respectivamente (Tabla 1). Las enfermedades reumáticas más prevalentes en ambos grupos fueron artritis reumatoidea (78,6%), artritis psoriásica (8,4%), lupus eritematoso sistémico (2,9%) y espondiloartritis axial (2,1%), aunque las espondiloartritis fueron significativamente más frecuentes en el grupo

tratado con agentes biológicos y sintéticos dirigidos y, a la inversa, el lupus eritematoso sistémico entre aquellos pacientes que no utilizaban dichas drogas. Quienes recibieron una DME-b/sd eran significativamente más añosos y con menor frecuencia de sexo femenino. Asimismo, presentaban una enfermedad más larga al momento del inicio de la misma y mayor frecuencia de comorbilidades, a excepción de cáncer y linfoma que se observaron significativamente más frecuentemente en el grupo no expuesto a DME-b/sd (Tabla 2).

El seguimiento medio fue de 5,2 años (DE 5,2), con un total de 49461 pacientes/año. Los ciclos con DME-b/sd aportaron 24493 pacientes/año. Durante este período se reportaron 5890 EA en un total de 2701 tratamientos (844 y 1857 sin y con DME-b/sd, respectivamente), y la incidencia global de los mismos fue de 53,9 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 51,9-55,9). El 31,5% de los ciclos de tratamiento con DME-b/sd presentó al menos un EA, significativamente menor a lo observado en los ciclos sin estas drogas (23,1%; $p < 0,001$). La incidencia de EA también fue mayor en este grupo (71,1 eventos cada 1000 pacientes/año, IC 95% 70,7-77,5 versus 33,7, IC 95% 31,5-36,1; $p < 0,001$). El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo del primer EA también fue menor durante el uso de DME-b/sd (media $1,7 \pm 2,3$ meses versus $3,6 \pm 5,4$ meses; $p < 0,001$) y el número de EA por ciclo entre los que reportó algún EA fue mayor (media $2,2 \pm 3,3$ versus $2,1 \pm 2,2$; $p < 0,001$). En el análisis univariado, la sobrevida libre de EA también fue menor en los ciclos con DME-b/sd ($p < 0,001$).

Las infecciones, particularmente las de la vía aérea superior, fueron los EA más frecuentes en ambos grupos. Sin embargo, fueron más comunes durante los ciclos con DME-b/sd, al igual que los trastornos de la piel y el tejido subcutáneo, los renales y urinarios, y los respiratorios, torácicos y mediastínicos. A la inversa, las neoplasias, los trastornos de la sangre y del sistema linfático, del sistema nervioso, gastrointestinales y hepato biliares fueron significativamente más prevalentes durante los ciclos sin DME-b/sd (Tabla 3).

Si bien la mayoría de los EA fue leve o moderado, el 10,9% fue EAS y el 1,1% provocó la muerte del paciente; esto fue comparable entre grupos (Tabla 3). El 18,7% de los ciclos con DME-b/sd fue discontinuado a causa de un EA,

significativamente mayor a lo reportado en el otro grupo (11,5%; $p < 0,001$). La frecuencia de al menos un EA según el uso de DME-b/sd y el tipo de droga se detallan en la Tabla 4.

Se identificaron 15 casos de tuberculosis latente y 43 de tuberculosis activa, de los cuales dos fueron identificados como tuberculosis pleurales, dos miliares, un caso ganglionar y otro anexial/peritoneal. El 25% de los casos ocurrió durante ciclos sin DME-b/sd, mientras que el 60% sucedió durante el tratamiento con inhibidores de TNF. En todos los casos los pacientes evolucionaron favorablemente.

Se reportaron 148 casos de infección por herpes zóster, cinco de ellos con extensión multidermatoma, tres oftálmicos y uno con compromiso neurológico. Uno de los casos oftálmicos provocó la ceguera permanente del paciente. El 21,1% de los mismos ocurrió durante esquemas terapéuticos que no incluían DME-b/sd. Cabe destacar que el 3,4% de los ciclos en los cuales se incluían inhibidores JAK presentó algún evento de infección por herpes zóster, teniendo la incidencia más alta de todos los medicamentos, 11,2 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 6,2-16,2). La misma fue de 6,8 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 3,5-10,2) para abatacept, 6,2 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 1,9-10,5) para rituximab, 5,0 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 1,0-9,1) para inhibidores de IL-6 y 3,2 eventos cada 1000 pacientes/año (IC 95% 2,4-4,1) para inhibidores de TNF.

Con respecto al desarrollo de neoplasias, se reportaron 254 eventos, de los cuales 144 se consideraron malignos (incidencia 2,9 eventos cada 1000 pacientes/año, IC 95% 2,4-3,4). Los más frecuentes fueron los genitourinarios (52 casos), cutáneos (33 casos), hematológicos (23 casos) y pulmonares (9 eventos). Dentro del primer grupo la localización más prevalente fue la mama (31 casos), seguida de la próstata (7 casos). Si bien la mayoría de los cánceres de piel correspondió a carcinoma basocelular (20 casos) y escamoso (2 casos), se reportaron también cuatro eventos de melanoma, dos de ellos de tipo superficial y uno se asoció a la muerte del paciente. De manera global, 14 (5,5%) de los pacientes con neoplasias fallecieron por su causa.

Finalmente, en el análisis multivariado, los ciclos con DME-b/sd se asociaron a 1,82 (IC 95% 1,64-1,96) veces más riesgo de desarrollar al menos un EA. Asimismo, presentar mayor edad y mayor tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del ciclo de tratamiento, tener enfermedad pulmonar obstructiva crónica y lupus eritematoso sistémico, y el uso glucocorticoides demostraron tener el mismo efecto. En un segundo modelo en el que se incluyeron las DME-b/sd de manera independiente según mecanismo de acción, se identificó a los inhibidores de TNF, abatacept, rituximab original y biosimilar, inhibidores de IL-6, belimumab e inhibidores de JAK como factores de riesgo para desarrollo de al menos un EA (Tabla 5).

Tabla 1: Drogas utilizadas durante los ciclos de tratamiento.

	Ciclos sin DME-b/sd n=3647	Ciclos con DME-b/sd n=5886	p
Glucocorticoides, n (%)	1724 (47,3)	2391 (40,6)	<0,001
Dosis de glucocorticoides, media (DE)	7,5 (6,5)	7,2 (6,4)	0,094
DME-c, n (%)			
Metotrexato	2704 (74,1)	3529 (60,0)	<0,001
Leflunomida	995 (27,3)	816 (13,9)	<0,001
Antimaláricos	768 (21,1)	472 (8,0)	<0,001
Sulfasalazina	187 (5,1)	211 (3,6)	0,041
Azatioprina	72 (2,0)	70 (1,2)	<0,001
Ciclofosfamida	64 (1,8)	16 (0,3)	<0,001
Mofetil micofenolato	37 (1,0)	33 (0,6)	<0,001
Mesalazina	10 (0,3)	8 (0,1)	0,587
Ciclosporina	3 (0,1)	4 (0,1)	0,086
Tacrolimus	2 (0,1)	1 (0,0)	0,004
Inhibidor de TNF original, n (%)		3644 (61,1)	
Etanercept		1754 (29,8)	
Adalimumab	-	1022 (17,4)	-
Certolizumab		524 (8,9)	
Infliximab		184 (3,1)	
Golimumab		160 (2,7)	
Inhibidor de TNF biosimilar, n (%)		63 (1,1)	
Etanercept	-	27 (0,5)	-
Adalimumab		31 (0,5)	
Infliximab		5 (0,1)	
Abatacept, n (%)	-	582 (9,9)	-
Rituximab original, n (%)	-	420 (7,1)	-
Rituximab biosimilar, n (%)	-	69 (1,2)	-
Inhibidores de IL-6, n (%)		345 (5,9)	
Tocilizumab	-	330 (5,6)	-
Sarilumab		15 (0,3)	
Inhibidores de IL-17, n (%)		72 (1,2)	
Secukinumab	-	70 (1,2)	-
Ixekizumab		2 (0,0)	
Belimumab, n (%)	-	49 (0,8)	-
Ustekinumab, n (%)	-	20 (0,3)	-
Inhibidores de IL-23, n (%)		7 (0,1)	
Guselkumab	-	6 (0,1)	-
Risankizumab		1 (0,0)	
Canakinumab, n (%)	-	2 (0,0)	-
Tofacitinib original, n (%)	-	477 (8,1)	-
Tofacitinib generico, n (%)	-	84 (1,4)	-
Baricitinib, n (%)	-	28 (0,5)	-
Upadacitinib, n (%)	-	20 (0,3)	-
Apremilast original, n (%)	-	3 (0,1)	-

DME: droga modificadora de la enfermedad; b: biológica; sd: sintética dirigida; n: número; DE: desvío estándar; IL: interleuquina; TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral).

Tabla 2: Características de los pacientes de acuerdo al ciclo de tratamiento recibido.

	Ciclos sin DME-b/sd n=3647	Ciclos con DME-b/sd n=5886	P
Sexo femenino, n (%)	2999 (82,2)	4661 (79,2)	<0,001
Edad al inicio del tratamiento (años), media (DE)	49,2 (15,0)	52,7 (14,7)	<0,001
Tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento, media (DE)	15,3 (9,1)	19,3 (9,5)	<0,001
Enfermedad reumática, n (%)			
Artritis reumatoidea	2904 (79,8)	4573 (77,8)	0,923
Artritis psoriásica	234 (6,4)	566 (9,6)	<0,001
Espondiloartritis axial	26 (0,7)	178 (3,0)	<0,001
Lupus eritematoso sistémico	155 (4,3)	119 (2,0)	<0,001
Artritis idiopática juvenil	72 (2,0)	150 (2,6)	0,011
Hidrosadenitis recidivante	56 (1,5)	48 (0,8)	<0,001
Esclerosis sistémica	38 (1,0)	23 (0,4)	<0,001
Espondiloartropatía indiferenciada	22 (0,6)	47 (0,8)	0,094
Espondilitis anquilosante juvenil	20 (0,6)	30 (0,5)	0,223
Polimiositis/dermatomiositis	24 (0,7)	34 (0,6)	0,024
Fascitis eosinofílica	13 (0,4)	9 (0,2)	0,417
Otra	75 (2,1)	97 (1,7)	0,126
Comorbilidades, n (%)			
Hipertensión arterial	1185 (26,0)	2230 (27,3)	<0,001
Osteoporosis	492 (13,5)	922 (15,7)	<0,001
Hipercolesterolemia	434 (11,9)	847 (14,4)	<0,001
Diabetes mellitus	267 (5,9)	583 (7,2)	<0,001
Cáncer	146 (3,2)	168 (2,1)	<0,001
EPOC	76 (2,1)	139 (2,4)	<0,001
Insuficiencia renal	30 (0,8)	55 (0,9)	<0,001
Insuficiencia cardíaca	16 (0,4)	61 (1,0)	0,072
Linfoma	10 (0,3)	9 (0,2)	<0,001

DME: droga modificadora de la enfermedad; b: biológica; sd: sintética dirigida; n: número; DE: desvío estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 3: Eventos adversos más frecuentes reportados durante los diferentes ciclos de tratamiento.

Tipos de EA según SOC n (%)	Ciclos sin DME-b/sd n=1762	Ciclos con DME-b/sd n=4128	P
Circunstancias sociales	4 (0,2)	9 (0,2)	1,000
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	13 (0,7)	21 (0,5)	0,382
Exploraciones complementarias	54 (3,0)	97 (2,4)	0,134
Infecciones e infestaciones	619 (35,1)	1699 (41,2)	<0,001
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	82 (4,7)	232 (5,6)	0,148
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	88 (5,0)	142 (3,4)	0,006
Procedimientos médicos y quirúrgicos	78 (4,4)	183 (4,4)	1,000
Trastornos cardíacos	41 (2,3)	114 (2,8)	0,387
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	6 (0,3)	10 (0,2)	0,585
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	75 (4,3)	287 (7,0)	<0,001
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	95 (5,4)	135 (3,3)	<0,001
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	18 (1,0)	29 (0,7)	0,271
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	46 (2,6)	109 (2,6)	1,000
Trastornos del oído y del laberinto	12 (0,7)	20 (0,5)	0,456
Trastornos del sistema inmunológico	14 (0,8)	47 (1,1)	0,292
Trastornos del sistema nervioso	85 (4,8)	148 (3,6)	0,031
Trastornos endocrinos	4 (0,2)	4 (0,1)	0,251
Trastornos gastrointestinales	148 (8,4)	208 (5,0)	<0,001

Tabla 3: Eventos adversos más frecuentes reportados durante los diferentes ciclos de tratamiento.

Tipos de EA según SOC n (%)	Ciclos sin DME-b/sd n=1762	Ciclos con DME-b/sd n=4128	p
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	13 (0,7)	35 (0,8)	0,786
Trastornos hepatobiliares	67 (3,8)	53 (1,3)	<0,001
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	48 (2,7)	152 (3,7)	0,075
Trastornos oculares	43 (2,4)	87 (2,1)	0,484
Trastornos psiquiátricos	8 (0,5)	35 (0,8)	0,145
Trastornos renales y urinarios	14 (0,8)	66 (1,6)	0,020
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	42 (2,4)	140 (3,4)	0,049
Trastornos vasculares	45 (2,6)	66 (1,6)	0,018
Severidad del EA, n (%)			
No severo	1524 (87,1)	3639 (88,3)	0,213
Severo	210 (12,0)	434 (10,5)	
Mortal	16 (0,9)	46 (1,1)	
Desconocido	12 (0,7)	9 (0,2)	

DME: droga modificadora de la enfermedad; b: biológica; sd: sintética dirigida; n: número; SOC: Superior Order Classification; EA: evento adverso.

Tabla 4: Frecuencia de al menos un evento adverso según ciclo de tratamiento.

	Con EA n=2701		Sin EA n=6832		Total n=9533
	n	%	n	%	
Sin DME-b/sd, n (%)	844	23,1	2803	76,9	3647
Con DME-b/sd, n (%)					
Inhibidor de TNF original, n (%)					
Etanercept	593	33,8	1161	66,2	1754
Adalimumab	321	31,4	701	68,6	1022
Certolizumab	140	26,7	384	73,3	524
Infliximab	69	37,5	115	62,5	184
Golimumab	40	25,0	120	75,0	160
Inhibidor de TNF biosimilar, n (%)					
Etanercept	2	7,4	25	92,6	27
Adalimumab	4	12,9	27	87,1	31
Infliximab	3	60,0	2	40,0	5
Abatacept, n (%)	176	30,2	406	69,8	582
Rituximab original, n (%)	168	40,0	252	60,0	420
Rituximab biosimilar, n (%)	17	24,6	52	75,4	69
Inhibidores de IL-6, n (%)					
Tocilizumab	113	34,2	217	65,8	330
Sarilumab	2	13,3	13	86,7	15
Inhibidores de IL-17, n (%)					
Secukinumab	20	28,6	50	71,4	70
Ixekizumab	2	100,0	0	-	2
Belimumab, n (%)	42	85,7	7	14,3	49
Ustekinumab, n (%)	11	55,0	9	45,0	20
Inhibidores de IL-23, n (%)					

Tabla 4: Frecuencia de al menos un evento adverso según ciclo de tratamiento.

	Con EA n=2701		Sin EA n=6832		Total
	n	%	n	%	n=9533
Guselkumab	0	-	6	100,0	6
Risankizumab	0	-	1	100,0	1
Canakinumab, n (%)	1	50,0	1	50,0	2
Tofacitinib original, n (%)	318	66,7	159	33,3	477
Tofacitinib generico, n (%)	29	34,5	55	65,5	84
Baricitinib, n (%)	16	57,1	12	42,9	28
Upadacitinib, n (%)	5	25,0	15	75,0	20
Apremilast original, n (%)	2	66,7	1	33,3	3

DME: droga modificadora de la enfermedad; b: biológica; sd: sintética dirigida; n: número; IL: interleuquina; EA: evento adverso; TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral).

Tabla 5: Factores asociados al desarrollo de al menos un evento adverso.

	Análisis univariado			Análisis multivariado					
				Modelo 1			Modelo 2		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo femenino	1,09	0,99 - 1,21	0,068						
Edad al inicio del ciclo de tratamiento	1,01	1,01 - 1,02	<0,001	1,01	1,01 - 1,02	<0,001	1,01	1,01 - 1,02	<0,001
Tiempo de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento	1,01	1,01 - 1,02	<0,001	1,01	1,00 - 1,01	0,004	1,01	1,00 - 1,01	0,002
Comorbilidades									
Hipertensión arterial	1,21	1,17 - 1,35	<0,001						
Diabetes mellitus	1,11	0,96 - 1,29	0,2						
Cáncer	1,35	1,08 - 1,68	0,008						
Linfoma	1,10	0,52 - 2,32	0,8						
Hipercolesterolemia	1,16	1,05 - 1,29	0,005						
Insuficiencia renal	1,47	1,06 - 2,05	0,021						
Insuficiencia cardíaca	1,92	1,35 - 2,72	<0,001						
Osteoporosis	1,31	1,19 - 1,45	<0,001						
EPOC	1,86	1,51 - 2,28	<0,001	1,56	1,25 - 1,94	<0,001	1,58	1,27 - 1,97	<0,001
Drogas									
Dosis de glucocorticoides (ref., 0 mg/día)									
1-9 mg/día	1,36	1,25 - 1,48	<0,001	1,43	1,31 - 1,56	<0,001			
≥10 mg/día	1,28	1,09 - 1,50	0,003	1,39	1,18 - 1,64	<0,001			
Metotrexato	0,77	0,71 - 0,83	<0,001						
Leflunomida	0,93	0,84 - 1,02	0,13						

Tabla 5: Factores asociados al desarrollo de al menos un evento adverso.

	Análisis univariado			Análisis multivariado					
	HR	IC 95%	p	Modelo 1			Modelo 2		
				HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sulfasalazina	0,88	0,72 - 1,07	0,2						
Azatioprina	1,75	1,37 - 2,24	<0,001						
Antimaláricos	1,03	0,93 - 1,15	0,5						
Mesalazina	0,57	0,18 - 1,77	0,3						
Ciclofosfamida	1,88	1,33 - 2,67	<0,001						
Ciclosporina	2,94	1,10 - 7,85	0,031						
Mofetil micofenolato	1,68	1,16 - 2,44	0,006						
DME-b/sd (ref., sin DME-b/sd)	1,85	1,72 - 2,04	<0,001	1,82	1,64 - 1,96	<0,001	-	-	-
Inhibidores de TNF bo	1,34	1,24 - 1,45	<0,001	-	-	-	1,73	1,57 - 1,90	<0,001
Inhibidores de TNF bs	0,74	0,38 - 1,42	0,4	-	-	-			
Abatacept	1,23	1,06 - 1,43	0,008	-	-	-	1,59	1,33 - 1,89	<0,001
Rituximab bo	1,90	1,63 - 2,23	<0,001	-	-	-	2,13	1,78 - 2,55	<0,001
Rituximab bs	1,84	1,14 - 2,97	0,012	-	-	-	2,20	1,35 - 3,59	0,002
Inhibidores de IL-6	1,46	1,21 - 1,76	<0,001	-	-	-	2,06	1,67 - 2,53	<0,001
Inhibidores de IL-12/23, IL-23, IL-17	1,23	0,85 - 1,78	0,300	-	-	-			
Belimumab	1,94	1,27 - 2,95	0,002	-	-	-	2,05	1,26 - 3,34	0,004
Inhibidores JAK original	1,24	1,05 - 1,47	0,013	-	-	-	1,64	1,37 - 1,97	<0,001
Inhibidores JAK genérico	1,16	0,70 - 1,92	0,600	-	-	-			
Enfermedad reumática									
Artritis idiopática juvenil	0,64	0,48 - 0,85	0,002						
Artritis psoriásica	0,96	0,83 - 1,10	0,500						
Artritis reumatoidea	0,94	0,86 - 1,03	0,200						
Esclerodermia	1,21	0,76 - 1,93	0,4						
Espondilitis anquilosante	0,99	0,76 - 1,28	>0,9						
Espondilitis anquilosante juvenil	1,34	0,83 - 2,16	0,2						
Espondiloartropatía indiferenciada	0,78	0,46 - 1,32	0,4						
Fascitis eosinofílica	0,72	0,30 - 1,72	0,5						
Hidrosadenitis recidivante	1,82	1,32 - 2,52	<0,001				1,98	1,41 - 2,79	<0,001
Lupus eritematoso sistémico	1,55	1,29 - 1,87	<0,001	1,99	1,62 - 2,44	<0,001	1,85	1,47 - 2,34	<0,001
Otra	1,15	0,87 - 1,51	0,3						
Miositis inflamatoria	0,99	0,60 - 1,64	>0,9						

*Se excluyeron los grupos inhibidores de IL-1 y apremilast del modelo 2 del análisis multivariado debido al pequeño número de pacientes incluidos, 2 y 3 ciclos, respectivamente.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ref.: referencia; mg: miligramos; DME: drogas modificadoras de la enfermedad; b: biológicas; sd: sintéticas dirigidas; TNF: tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral); bo: biooriginal; bs: biosimilar; IL: interleuquina; JAK: janus kinase.

DISCUSIÓN

En este reporte del registro nacional BIOBADASAR se evaluó la seguridad de los agentes biológicos innovadores y biosimilares, y sintéticos dirigidos originales y genéricos utilizados por pacientes de la vida real de hospitales públicos y privados de Argentina. Se observó una incidencia global de EA de 184,4 eventos cada 1000 pacientes/año que fue significativamente mayor durante aquellos ciclos de tratamientos que incluían agentes biológicos y sintéticos dirigidos. Los EA mayormente reportados en ambos grupos fueron las infecciones. Mientras las infecciones, los trastornos cutáneos, de las vías urinarias y pulmonares fueron más frecuentes durante los ciclos con DME-b/sd, las neoplasias, los trastornos hematológicos, del sistema nervioso central, gastrointestinales y hepatobiliares fueron significativamente más prevalentes durante los ciclos sin DME-b/sd.

Cabe destacar la importante cantidad de pacientes reclutados con datos de más de 9 mil ciclos de tratamiento con amplia representatividad de las patologías reumáticas inmunomediadas que se presentan habitualmente en la práctica diaria y de los fármacos actualmente disponibles en nuestro país. Con respecto a este punto, en este nuevo reporte de BIOBADASAR se incluyeron datos de 216 ciclos de tratamiento de nueve biosimilares (tres de adalimumab, dos de etanercept, dos de infliximab y dos de rituximab) y cuatro genéricos de tofacitinib. Desde nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que incluye un número tan grande de este tipo de drogas en nuestro país¹¹.

Como se mencionó previamente, los pacientes que recibían ciclos de tratamiento que incluían DME-b/sd, presentaron mayor frecuencia y número de EA, y menor tiempo hasta el desarrollo de los mismos. Esto fue similar a lo observado en otros registros iberoamericanos, en los cuales, al igual que en nuestro caso, las infecciones, particularmente las de la vía aérea superior fueron las más frecuentemente reportadas¹²⁻¹⁵. Ciertos EA, incluyendo los trastornos gastrointestinales, hepatobiliares y neurológicos, fueron más prevalentes durante los ciclos de tratamientos sin DME-b/sd, situación que se observa habitualmente en la práctica diaria con el uso de agentes convencionales como el metotrexato o la leflunomida, que se incluyeron en más del 80% de los ciclos analizados.

En el análisis multivariado, los ciclos que incluían alguna droga biológica y sintética dirigida se asociaron con la presencia de al menos un EA. Además, los inhibidores de TNF, abatacept, rituximab original y biosimilar, inhibidores de IL-6, belimumab e inhibidores de JAK presentaron esta asociación de manera independiente. Asimismo, se identificaron otros factores, incluyendo la mayor edad y el mayor tiempo de evolución al inicio del tratamiento, el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de lupus eritematoso sistémico, y el uso de glucocorticoides. En este sentido, y en relación a las guías de práctica clínica vigentes, sabemos que los pacientes que inician DME-b/sd son quienes presentan enfermedad más severa, y probablemente con mayor carga. Por esta razón reciben mayores dosis de glucocorticoides durante la evolución e incluso suelen tener comorbilidades con mayor frecuencia producto de la enfermedad y las drogas recibidas como esteroides y AINEs. En función de la secuencia de uso recomendada de las diferentes drogas convencionales, biológicas y sintéticas dirigidas, y de las dificultades en el acceso a medicamentos de alto costo en nuestro país, el inicio de los ciclos con DME-b/sd ocurre en pacientes de mayor edad y tiempo de evolución. Todos estos factores fueron significativamente más frecuentes en los ciclos de tratamiento con DME-b/sd y, a su vez, se asociaron independientemente con el desarrollo de EA en el análisis ajustado. Cabe destacar que la introducción reciente de algunos fármacos -como los inhibidores de IL-23, biosimilares y genéricos- muestran cortos períodos de exposición a los mismos. Esto podría explicar la menor frecuencia de EA, particularmente de aquellos más raros y los que suelen aparecer durante mayor tiempo de seguimiento como las neoplasias.

En este registro se reportó un total 58 casos de tuberculosis durante el período de seguimiento, tres de ellos de tipo diseminado; el 60% ocurrió durante ciclos de tratamiento con inhibidores de TNF. Se demostró que estas drogas interfieren en la respuesta inmune antituberculosa¹⁶ y por lo tanto es importante realizar pruebas de tamizaje antes del inicio de las mismas y estar atentos ante posibles eventos de infección durante su aplicación, particularmente en Argentina, país endémico de *Mycobacterium tuberculosis*^{17,18}. En el registro nacional de Brasil

(BIOBADABRASIL), otro país endémico para esta micobacteria, se detectó infección en 6,8% de los ciclos¹⁹.

Por otro lado, cabe destacar la mayor prevalencia de casos de herpes zóster durante los ciclos de tratamiento que incluían inhibidores de JAK. Esta asociación se reportó previamente²⁰. Datos recabados de los ensayos clínicos de tofacitinib demostraron que la incidencia de herpes zóster en pacientes con artritis reumatoidea fue de 4,5 eventos cada 100 pacientes/año (IC 95% 3,67-5,5), y fue mayor en quienes recibían tofacitinib 10 mg cada 12 horas, tratamiento combinado con DME convencionales y glucocorticoides²¹. Datos provenientes de registros de la vida real demuestran que el riesgo de desarrollar este tipo de infección es entre 2-4 veces mayor en quienes reciben inhibidores JAK en comparación con inhibidores de TNF²²⁻²⁴.

Respecto de los eventos por infección por SARS-CoV-2, cabe remarcar que representaron una tasa de mortalidad comparable a lo reportado por el registro argentino SAR-COVID, en el cual fue de 4,4%²⁵. Incluso la mayoría de los pacientes que falleció estaba recibiendo glucocorticoides y uno de ellos, rituximab, drogas que se han asociado a peor pronóstico de la infección, tanto a nivel local como a partir de los datos del COVID-19 *Global Rheumatology Alliance*^{25,26}.

Otros EA de interés son las neoplasias. En este caso se reportaron 144 neoplasias malignas, las más frecuentes en mama, cutáneas, hematológicas y pulmonares. Solo dos se asociaron de manera probable con el tratamiento. Una distribución similar se observó en el registro BIOBADASER, aunque en este caso, el cáncer de piel no melanoma fue el más frecuente, seguido por el de mama y pulmón²⁷.

Nuestro estudio tiene fortalezas y limitaciones. En primera instancia, es el registro más grande de pacientes de la vida real tratados con agentes biológicos y sintéticos dirigidos de nuestro país, con más de 9 mil ciclos de tratamiento analizados. Su diseño prospectivo favorece la recolección de datos de seguridad. En este reporte se observó la representatividad de las enfermedades reumáticas inmunomediadas habitualmente presentes en la práctica diaria, así como también la inclusión de fármacos biosimilares y genéricos actualmente disponibles en Argentina. Sin embargo, cabe aclarar que este registro es voluntario y que no todas las

provincias argentinas están presentes, aunque sí lo están todas las filiales de la SAR. Esta distribución coincide con las regiones con mayor población, incluyendo la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Gran Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos, Mendoza y Tucumán²⁸. Lamentablemente no se tuvieron en cuenta otros datos que podrían explicar la diferencia en la incidencia de EA entre los grupos, como la actividad de la enfermedad y la discapacidad funcional. Tampoco contamos con datos de vacunación, factor que podría tener algún grado de efecto sobre los resultados. Asimismo, no se realizó un subanálisis entre los pacientes con biológicos o drogas sintéticas que estaban sin medicamentos tradicionales para estimar su efecto en forma exclusiva en los EA. Por otro lado, la reciente introducción de algunos fármacos condiciona el número y la duración de los períodos de exposición a los mismos, pudiendo explicar la menor frecuencia de EA en estos grupos. En este sentido, continuaremos con la vigilancia en términos de seguridad a través del registro BIOBADASAR y se realizarán nuevos reportes en el futuro.

CONCLUSIONES

En este reporte de BIOBADASAR se identificó una incidencia de EA de 53,9 eventos cada 1000 pacientes/año, que fue significativamente superior durante aquellos ciclos de tratamientos que incluían DME-b/sd. Al ajustar por factores confundidores, estas drogas se asociaron a 1,8 veces más riesgo de EA. Otros factores de riesgo fueron la mayor edad, el mayor tiempo de evolución de la enfermedad, el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de lupus eritematoso sistémico, y el uso de glucocorticoides.

AGRADECIMIENTOS

La Sociedad Argentina de Reumatología y el grupo de coordinación del registro BIOBADASAR agradecen a todos los investigadores y centros que participaron y participan activamente, así como también a los pacientes involucrados.

FINANCIAMIENTO

El registro BIOBADASAR fue desarrollado por la Sociedad Argentina de Reumatología. Recibió subsidios irrestrictos de Pfizer, el cual no intervino en el diseño, recolección y análisis de datos, ni en la redacción del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Maa JF, Chen S, Park SH, Nicholls D, Florentinus S, et al. Effect of disease duration and prior disease-modifying antirheumatic drug use on treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78(12):1609-1615.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):3-15.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370(9602):1861-74.
4. Pincus T, Sokka T. Should contemporary rheumatoid arthritis clinical trials be more like standard patient care and vice versa? *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii32-ii39.
5. Misra DP, Agarwal V. Real-world evidence in rheumatic diseases: relevance and lessons learnt. *Rheumatol Int* 2019;39(3):403-416.
6. Hyrich KL, Zink A. What can rheumatology expect from real-world data? *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(1):12-13.
7. De la Vega M, da Silveira de Carvalho HM, Ventura-Ríos L, Goycochea-Robles MV, Casado GC. The importance of rheumatology biologic registries in Latin America. *Rheumatol Int* 2013;33(4):827-35.
8. Carmona L, de la Vega M, Ranza R, Casado G, Tilton DC, Descalzo MA, et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(5 Suppl 85):S-163-7.
9. De la Vega M, Casado G, Citera G, Soriano E, Venarotti H, Saurit V, et al. Primer reporte de eventos adversos de tratamientos biológicos en Argentina. Informe de Registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol* 2011;22(4):40-54.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30(2):239-45.
11. Gómez G, Pons-Estel G, Citera G, Soriano E, Saurit V, Benavidez F, et al. Sexto reporte de eventos adversos con tratamientos biológicos en Argentina. Informe del registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol* 2019;30(1):4-9.
12. Tilton DC. BiobadaBrasil: Brazilian biologic registry. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):111-2.
13. Tilton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):152-60.
14. de Abreu P, Ávila-Pedretti G, Morel Z, Acosta MI, Cabrera-Villalba S, Melgarejo P, et al. Safety and survival associated with biologic therapies: first report of the Biobadaguay on the Paraguayan-Uruguayan Registry of Adverse Events with Biologic Therapies. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2020;16(5 Pt 2):396-404.
15. Rodríguez-Lozano C. Seguridad de las terapias biológicas: nuevos datos de BIOBADASER. *Reumatol Clin* 2011;6S3:S1-6.
16. Harris J, Keane J. How tumor necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol* 2010;161(1):1-9.
17. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Capítulo 8: Agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral alfa. *Rev Arg Reumatol* 2013;196-7.
18. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1766-72.
19. Chaer FGG, de Lucena Valim JM, Reis RC, Klautau GB, de Souza BDB. Use of biologic agents and risk of tuberculosis in Brazil, a tuberculosis high-burden country. *Drugs Context* 2020;9:212598.
20. Sunzini F, McInnes I, Siebert S. JAK inhibitors and infectious risk: focus on herpes zoster. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720X20936059.
21. Kivitz AJ, Cohen S, Keystone E, van Vollenhoven RF, Haroui B, Kaine J, et al. A pooled analysis of the safety of tofacitinib as monotherapy or in combination with background conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in a Phase 3 rheumatoid arthritis population. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(3):406-415.
22. Frisell T, Bower H, Morin M, Baecklund E, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis* 2023;ard-2022-223762.
23. Singer D, Thompson-Leduc P, Poston S, Gupta D, Cheng WY, Ma S, Devine F, Duh MS, Curtis JR. Incidence of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States: a retrospective cohort study. *J Rheumatol* 2023;jrheum.220986.
24. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(10):1843-7.
25. 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* 2023;42(2):563-578.
26. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80(7):930-942.
27. Castrejon I, Molina Collada J, Pérez-García C, et al. POS1439 Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to different biologic and targeted synthetic DMARDs in real-world clinical practice: data from a multicenter register. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1063.
28. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (INDEC). Resultados provisionales del CENSO Argentina 2022. Acceso: 7/3/23. Disponible en: https://censo.gov.ar/wp-content/uploads/2023/02/cnphv2022_resultados_provisionales.pdf.

Artículo original

Calidad de vida en pacientes con esclerosis sistémica en confinamiento por pandemia de COVID-19 en Argentina

Quality of life in patients with systemic sclerosis in confinement due to the COVID-19 pandemic in Argentina

Pía Izaguirre¹, María Natalia Tamborenea², Alejandro Brigante³, Gabriela Salvatierra⁴, Mirtha Sabelli⁵, Gisela Pendon⁶, Fabián Caro⁷, Josefina Molina⁸, Alejandro Nitsche⁹, Demelza Yucra¹⁰, Julieta Morbiducci¹¹, Marina Dalpiaz¹², Paula Pucci⁹, María Elena Crespo¹¹, Sandra Fabiana Montoya²

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Reumatología, Hospital Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Reumatología Integral, Santiago del Estero Capital, Santiago del Estero, Argentina

⁵ Servicio de Reumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Servicio de Reumatología, Hospital Gutiérrez, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁷ Sección Enfermedades Intersticiales, Hospital Ferrer, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁸ Clínica AMEBPBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁹ Servicio de Reumatología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Servicio de Reumatología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹¹ Servicio de Reumatología, Hospital Señor del Milagro, Salta Capital, Salta, Argentina

RESUMEN

Introducción: los pacientes con enfermedades reumáticas tienen una calidad de vida significativamente deteriorada. La pandemia por COVID-19 tuvo un notable impacto sobre la población y los sistemas de salud de todo el mundo.

Objetivos: en este trabajo nos proponemos conocer el impacto de la pandemia en la calidad de vida de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) y cómo fue el acceso a la atención médica.

Materiales y métodos: mediante encuestas anónimas y digitales a pacientes durante julio y agosto de 2020 se evaluó la calidad de vida utilizando el cuestionario de calidad de vida de la esclerosis sistémica (SScQoL). Además, se realizaron preguntas para evaluar el acceso al sistema de salud durante ese período.

Resultados: se encuestaron 300 pacientes con ES. La mediana de afectación de la calidad de vida según el cuestionario utilizado fue de 17 (9,25-22) y el dolor fue el dominio más afectado. El 29,33% no hizo los controles médicos. El 74,33% refirió haber tenido estudios médicos pendientes al inicio de la cuarentena y solo el 25% pudo realizarlos.

Conclusiones: los pacientes con ES presentaron compromiso de la calidad de vida durante la pandemia y mostraron dificultades en el acceso al sistema de salud.

Palabras clave: calidad de vida; esclerosis sistémica; acceso al sistema de salud; COVID-19.

ABSTRACT

Contacto de la autora: Sandra Fabiana Montoya
E-mail: sfabianamontoya@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 03/11/22
Fecha de trabajo aceptado: 30/04/23

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

Key words: quality of life; systemic sclerosis; access to health care; COVID-19.

Introduction: patients with rheumatic diseases have a significantly impaired quality of life. The COVID-19 pandemic has had a significant impact on the population and health systems around the world.

Objectives: to analyze the impact of the pandemic on the quality of life and access to medical care of patients with systemic sclerosis (SS).

Materials and methods: through anonymous and digital surveys of patients during July and August 2020, quality of life was assessed using the Systemic Sclerosis Quality of Life Questionnaire (SScQoL). In addition, questions were asked to assess access to the health system during that period.

Results: 300 patients with SS were surveyed. The median quality of life affectation according to the questionnaire used was 17 (9.25-22), with pain being the most affected domain. Twenty-nine percent did not attend their medical appointments, 74.33% reported having pending medical studies at the beginning of the quarantine, and only 25% could carry them out.

Conclusions: patients with SS presented compromised quality of life during the pandemic and showed difficulties in accessing the health system.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad heterogénea del tejido conectivo, caracterizada por vasculopatía, activación inmunitaria y fibrosis. La afección multisistémica de esta entidad tiene un impacto físico y psicosocial severo que afecta la calidad de vida de estos pacientes¹. Factores como la actividad de la enfermedad, las comorbilidades y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento son algunos de los contribuyentes a la disminución de su funcionamiento en las dimensiones física, emocional y social².

El cuestionario de calidad de vida para la esclerosis sistémica (*Systemic Sclerosis Quality of Life Questionnaire*, SScQoL), desarrollado por Reay³, es una herramienta validada que mide el efecto de la enfermedad en la salud y el bienestar.

La pandemia por COVID-19 tuvo un impacto significativo sobre la población, los sistemas de salud, los programas de salud pública y las economías de todo el mundo. El foco de la atención médica y los recursos de salud se destinaron a la asistencia de pacientes con COVID-19 y, en contrapartida, muchos otros servicios fueron reorganizados o incluso interrumpidos, sin poder ofrecer asistencia sanitaria adecuada a pacientes con otros problemas de salud. Esta situación tuvo un impacto negativo en el manejo y el curso evolutivo de las enfermedades reumáticas, lo que produjo cancelaciones o de-

moras en las visitas médicas, suspensiones de infusiones de medicamentos e interrupciones en la realización de estudios complementarios⁴. Algunos estudios mostraron que esta reorganización del sistema sanitario impactó de forma negativa en los pacientes, y provocó falta de adherencia a los controles de salud y una menor toma de medicamentos crónicos⁴⁻⁶.

En este trabajo nos proponemos evaluar el impacto de la calidad de vida de los pacientes con ES, cómo fue su acceso al sistema de salud y las principales dificultades que atravesaron durante la pandemia por COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de ES según la clasificación del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013*⁷ y una edad mayor a 18 años en seguimiento en distintos centros del país. Se excluyeron aquellos que presentaban coexistencia con otra enfermedad sistémica del tejido conectivo.

A través de correos electrónicos o mensajes por *WhatsApp*, se proporcionó una encuesta anónima y autoadministrada con un cuestionario de *Google* durante julio y agosto de 2020.

La encuesta recolectó información demográfica, socioeconómica y respuestas destinadas a evaluar el acceso al sistema de salud durante la

situación de confinamiento asociado a la pandemia. Se interrogó, además, sobre el antecedente de infección por COVID-19. Adicionalmente, se proporcionó una encuesta utilizando el cuestionario SScQoL, una herramienta específica, confiable, reproducible y validada en nuestro país para evaluar la calidad de vida de los pacientes con ES. La misma consta de 29 preguntas divididas en cinco dominios relacionados con: el funcionamiento físico (rango de puntuación: 0 a 6), el funcionamiento emocional (0 a 13), el funcionamiento social (0 a 6), el sueño (0 a 2) y el dolor (0 a 2). Para cada pregunta, las respuestas posibles son “verdadero” o “falso” que se puntúa como 1 o 0, respectivamente. El puntaje final del score es de 0 a 29 y las puntuaciones altas indican un mayor impacto de la enfermedad, es decir, una disminución de la calidad de vida.

Se realizó estadística descriptiva. Las variables continuas se reportaron como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico según su distribución. En relación a la evaluación de la calidad de vida, se comparó entre dos grupos teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad: grupo 1: \leq de 2 años y grupo 2: $>$ 2 años. Dicho valor de corte se estableció según el criterio del investigador a los fines de diferenciar subgrupos de pacientes según la carga de la enfermedad. Se analizó la correlación entre los años de evolución de la enfermedad y el score global expresados en curvas de dispersión de Loess. Para dicho análisis se tuvo en cuenta el valor del score total de la escala y la de cada uno de los dominios que la componen. Para evaluar la significancia estadística se utilizó test exacto de Fisher o chi cuadrado según tabla de distribución de frecuencia para las variables categóricas, y t test o Mann Whitney según su distribución para las variables continuas. La significancia estadística fue $p < 0,05$. El estudio cumplió con los requerimientos éticos respectivos.

RESULTADOS

Se incluyeron 300 pacientes con ES (en la Tabla 1 se muestran sus características socio-demográficas). El 93,6% ($n=281$) pertenecía al sexo femenino. La media de la edad fue de 53,4 ($DS \pm 13$) años. La mediana de años de evolución de la enfermedad fue de 7 años (RIC 0-49), mientras que la mediana de tiempo de inicio del fenómeno de Raynaud fue de 10 años (RIC 0-53).

La mediana de tiempo de aislamiento social,

preventivo y obligatorio al momento de completar la encuesta fue de 143 días (RIC 0- 244). Durante dicho período, el 29,33% ($n=88$) de los pacientes no hizo los controles médicos. El 70,66% ($n=212$) manifestó haber realizado al menos una consulta médica y el 34,9% ($n=74$) de ellos lo hizo en forma presencial. El resto se comunicó telefónicamente (41%) o por correo electrónico (10,37%). Solo el 14% ($n=44$) requirió consultas al sistema de emergencias y el 5% ($n= 15$) de los pacientes encuestados permaneció internado por empeoramiento de su enfermedad de base.

Durante los meses estudiados del confinamiento, el 60% ($n=180$) de los pacientes vio afectados sus ingresos económicos familiares, siendo el nivel de reducción del ingreso superior al 50% para el 33,2% ($n=100$) de los casos. Un 13,6% ($n=41$) percibió ayuda económica de emergencia de parte del Estado.

De los pacientes encuestados con trabajo remunerado ($n=116$), el 56% ($n=65$) debió adaptar sus tareas para realizarlas en forma remota o a distancia.

En cuanto al acceso de los pacientes al sistema de salud y la adherencia a sus tratamientos, se recabó la siguiente información: el 74,33% ($n=223$) refirió haber tenido estudios médicos pendientes al inicio de la cuarentena y solo el 25% ($n=57$) pudo realizarlos.

El 33,66% ($n=101$) tuvo dificultad para conseguir la medicación. Los motivos más frecuentes fueron: dificultades económicas (33,3%; $n=23$), no poder conseguir la receta (30,4%; $n= 21$), o no poder retirar la medicación de la obra social o del lugar donde lo hacía habitualmente (27,5%; $n=19$).

El 5,3% ($n=16$) de los pacientes encuestados reportó consultas relacionadas con síntomas compatibles con COVID-19, de los cuales se hisoparon seis, y de estos, tres resultaron positivos. Uno de ellos requirió internación en sala general y otro en terapia intensiva.

En cuanto al análisis de la calidad de vida, en base al cuestionario autorreportado SScQoL, la mediana fue de 17 (9,25-22). En la Tabla 2 se muestra la cantidad total de dominios afectados por paciente, y la cantidad de pacientes que reportó compromiso por dominio. El 69% tuvo compromiso de al menos un dominio del score y un 12% reportó compromiso de los cinco dominios. En todos los casos el dolor fue el dominio más frecuentemente afectado y el social el menos involucrado.

Al analizar los resultados del score de calidad de vida según el tiempo de evolución de la enfermedad, 51 pacientes correspondían al grupo 1 con menos de 2 años de evolución de la enfermedad. Se observó una mediana del SscQoL en este subgrupo de 17 (13-21,75) y el dominio más afectado fue el dolor (64,7%), seguido del dominio sueño (52,9%), emoción (41,18%), función (37,25%) y social (13%).

Con respecto al subgrupo de pacientes del grupo 2, se encontraron 249 de 300. La mediana del score fue de 16 (9-22). Se evidenció que hasta un 34% no tenía afectación de ningún dominio. En aquellos que sí presentaron compromiso, el dominio más afectado fue el dolor (53,4%) y el menos afectado, el social (23,3%), igual que en el grupo de menor tiempo de enfermedad. Los do-

minios restantes, en orden de afectación, fueron función (41,8%), emoción (38,6%) y sueño (38,2%).

En la Figura 1 se observa la distribución del score según los pacientes que tuvieron 2 años o menos de evolución. Se destaca que aquellos con más de 2 años de evolución tuvieron una mayor variabilidad en el score total que los pacientes con 2 años o menos, pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,47$).

En la Figura 2 se muestra la correlación entre los años de evolución de la enfermedad y el score global, sin observarse correlación entre estas variables.

Se analizó cada dominio del score de calidad de vida según el tiempo de evolución de la enfermedad sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 1: Características sociodemográficas.	
	Total n=300
Sexo femenino, n (%)	281 (93,6)
Edad, media (DS)	53,4 (±13)
Evolución de enfermedad, mediana (RIC)	7 (0-49)
Evolución del fenómeno de Raynaud, mediana (RIC)	10 (0-53)
Educación formal >12 años, n (%)	156 (52)
Situación laboral	
Trabajo remunerado, n (%)	116 (38,6)
Ama de casa, n (%)	76 (25,3)
Estudiante, n (%)	7 (2,3)
Jubilado, n (%)	101 (33,6)
Pensión por discapacidad, n (%)	43 (14)
Cobertura en salud	
Salud pública, n (%)	65 (21,6)
Obra social, n (%)	166 (55,3)
Prepaga, n (%)	69 (23)

DS: desvío estándar; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2: Cantidad y tipos de dominios comprometidos por paciente del cuestionario SscQoL.						
Cantidad dominios	Total n=300%	Función física n (%)	Emoción n (%)	Dormir n (%)	Social n (%)	Dolor n (%)
0	93 (31,0)	0	0	0	0	0
1	45 (15,0)	9 (20,0)	7 (15,6)	12 (26,7)	1 (2,2)	16 (35,6)
2	47 (15,7)	21 (44,7)	14 (29,8)	16 (34,0)	2 (4,25)	38 (80,9)
3	45 (15,0)	31 (68,9)	21 (46,7)	28 (62,2)	7 (15,6)	43 (95,6)
4	33 (11,0)	25 (75,8)	33 (100)	27 (81,9)	15 (45,5)	32 (97)
5	37 (12,3)	37	37	37	37	37

Tabla 3: Dominios del cuestionario SscQoL para la esclerosis sistémica según tiempo de evolución de la enfermedad.

	≤2 años (n=51)	>2 años (n=245)	p
Función física	4,0 (3,0)	4,0 (3,0)	0,69
Emoción	8,0 (4,0)	7,0 (6,0)	0,13
Dormir	2,0 (2,0)	1,0 (2,0)	0,08
Social	2,0 (3,0)	2,0 (3,0)	0,38
Dolor	2,0 (1,0)	2,0 (2,0)	0,18

Figura 1: Distribución del score SScQoL según tiempo de evolución.

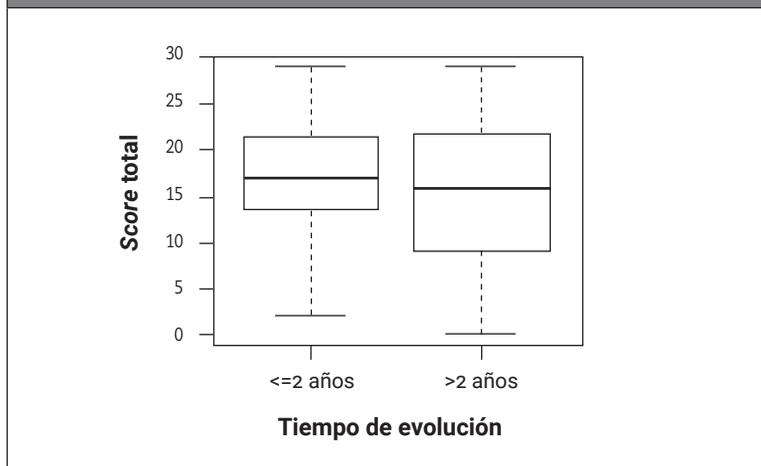
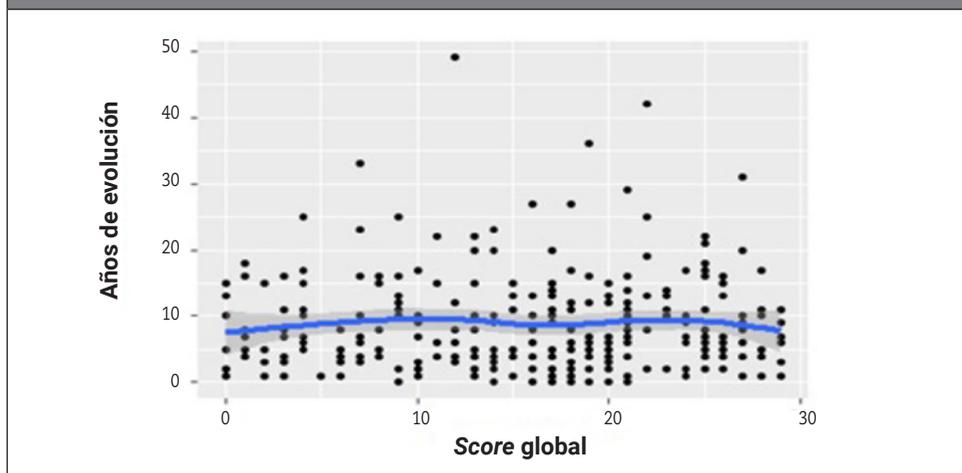


Figura 2: Distribución de los pacientes según tiempo de evolución y score SScQoL



DISCUSIÓN

En pacientes con enfermedades reumáticas, la evaluación de la calidad de vida se ha vuelto un objeto de estudio cada vez más importante, tanto en los trabajos de investigación clínica como en la práctica diaria².

Este estudio demostró que más del 10% del

total de los pacientes tuvo afectación de los cinco dominios del score SScQoL, con una mediana de 17 puntos (9,25-22) y fue el dolor el dominio más afectado, mientras que el social el menos comprometido. Se destaca que los pacientes con más de 2 años de evolución tuvieron una mayor variabilidad en el score total, pero una menor

mediana que aquellos con menor evolución de la enfermedad, sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Respecto de los dominios que componen el score de calidad de vida, encontramos hallazgos similares a publicaciones previas. Múltiples estudios reportaron altas tasas de dolor, trastornos del sueño y de la esfera emocional^{16,8,9}. Las observaciones de este trabajo también coinciden con otros sobre el impacto de la pandemia por COVID-19 en la salud mental y la calidad de vida. Un estudio de corte transversal, realizado en pacientes con artritis reumatoidea y espondiloartritis, evidenció un descenso en la calidad de vida durante la pandemia en relación a resultados previos⁸. Asimismo, otro artículo que incluyó 13789 pacientes con enfermedades reumáticas del registro DANBIO mostró grados variables de afectación en la calidad de vida, y a su vez, aquellos con una peor puntuación se asociaron con síntomas de ansiedad¹⁰.

Casi la totalidad de los encuestados adoptó conductas protectoras durante la fase inicial de la pandemia, la mayoría practicando estrategias de distanciamiento social o aislamiento preventivo. La mediana de días de confinamiento al completarse el estudio fue de 143 y probablemente la situación de aislamiento social *per se* pudo haber contribuido al deterioro de la calidad de vida evidenciado en este estudio.

En cuanto al acceso al sistema sanitario, el 75% de los encuestados tenía estudios pendientes previos a la cuarentena que no pudo realizar. Aproximadamente un 30% no pudo efectuar los controles médicos durante el período analizado y un 33% tuvo dificultades para recibir su medicación, ya sea por problemas en la obtención de las recetas médicas, cuestiones económicas y/o logísticas.

Las cifras relacionadas con los problemas en el acceso evidenciadas en nuestro trabajo resultaron superiores a las de otras publicaciones. Hausman et al. entrevistaron a 10407 pacientes con enfermedades reumáticas y registraron que un 11,3% no logró, mediante ningún medio, acceder a una consulta con un reumatólogo durante el período analizado¹¹. Estas diferencias podrían relacionarse con distintas realidades socioeconómicas de las poblaciones analizadas.

En resumen, en este trabajo expusimos el compromiso en la calidad de vida de los pacientes con ES sufrido durante las etapas ini-

ciales de la pandemia. Asimismo, describimos las adaptaciones que padecieron en el ámbito laboral y las dificultades a las cuales se enfrentaron para el acceso a la asistencia sanitaria y a las medicaciones crónicas.

Los resultados evidenciados podrían estar influenciados en parte por el momento en que se llevó a cabo el estudio, ya que se realizó en fases iniciales de la pandemia cuando regían estrictas y obligatorias medidas de aislamiento y distanciamiento social. Por otra parte, motivos inherentes a los pacientes (como considerarse de alto riesgo) pueden haberse reflejado en las encuestas como un bajo acceso al sistema de salud y una peor calidad de vida, probablemente relacionados con un mayor aislamiento y menor circulación que otras personas de la comunidad de menor riesgo.

Como limitaciones del estudio, mencionamos que en la muestra seleccionada no se incluyó un grupo control sin enfermedad reumática, por lo que no se pueden emitir conclusiones sobre si existe un mayor compromiso en la calidad de vida de pacientes con ES que en otras poblaciones.

Se necesitan más estudios para cuantificar el real impacto del coronavirus en los diferentes contextos clínicos, y especialmente el comportamiento del mismo en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades reumáticas que, por la misma enfermedad de base, ya tienen comprometida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009 May 7;360(19):1989-2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
2. Russell AS, Gulliver WP, Irvine EJ, Albani S, Dutz JP. Quality of life in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *J Rheumatol Suppl* 2011 Nov;88:7-19. doi: 10.3899/jrheum.110899.
3. Caicedo A, Bande J, Pérez S, Klajn D, Medina A, Papisidero S, et al. Validación de la versión en español del Systemic Sclerosis Quality of Life Questionnaire en una cohorte argentina de pacientes con esclerosis sistémica. *Rev Argent Reumatol* 2018;29 (Supl):67.
4. Schmeiser T, Broll M, Dormann A, Fräbel C, Hermann W, Hudowenz O, et al. A cross sectional study on patients with inflammatory rheumatic diseases in terms of their compliance to their immunosuppressive medication during COVID-19 pandemic. *Rheumatol* 2020 May;79(4):379-384. German. doi: 10.1007/s00393-020-00800-8.

5. Dejaco C, Alunno A, Bijlsma JW, Boonen A, Combe B, Finckh A, et al. Influence of COVID-19 pandemic on decisions for the management of people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a survey among EULAR countries. *Ann Rheum Dis* 2021 Apr;80(4):518-526. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218697.
6. Seyahi E, Poyraz BC, Sut N, Akdogan S, Hamuryudan V. The psychological state and changes in the routine of the patients with rheumatic diseases during the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Turkey: a web-based cross-sectional survey. *Rheumatol Int* 2020 Aug;40(8):1229-1238. doi: 10.1007/s00296-020-04626-0.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
8. Johnstone G, Treharne GJ, Fletcher BD, Lamar RSM, White D, Harrison A, Stebbings S. Mental health and quality of life for people with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis in Aotearoa New Zealand following the COVID-19 national lockdown. *Rheumatol Int* 2021 Oct;41(10):1763-1772. doi: 10.1007/s00296-021-04952-x.
9. Garrido-Cumbrera M, Marzo-Ortega H, Christen L, Plazuelo-Ramos P, Webb D, Jacklin C, et al. Assessment of impact of the COVID-19 pandemic from the perspective of patients with rheumatic and musculoskeletal diseases in Europe: results from the REUMAVID study (phase 1). *RMD Open* 2021 Apr;7(1):e001546. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001546.
10. Glinborg B, Jensen DV, Engel S, Terslev L, Pfeiffer-Jensen M, et al. Self-protection strategies and health behaviour in patients with inflammatory rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic: results and predictors in more than 12,000 patients with inflammatory rheumatic diseases followed in the Danish DANBIO registry. *RMD Open* 2021 Jan;7(1):e001505. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001505.
11. Hausmann JS, Kennedy K, Simard JF, Liew JW, Sparks JA, Moni TT, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Immediate effect of the COVID-19 pandemic on patient health, health-care use, and behaviours: results from an international survey of people with rheumatic diseases. *Lancet Rheumatol* 2021 Oct;3(10):e707-e714. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00175-2

Casos clínicos

Enfermedad relacionada con IgG4, enfermedad de Erdheim Chester y compromiso aórtico y/o sus ramas. Diagnóstico diferencial con otras vasculitis de grandes vasos

IgG4 related disease, Erdheim Chester disease and aortic involvement and/or its branches. Differential diagnosis with other large vessel vasculitis

María Eugenia Correa Lemos¹, Jessica Gallo², Alberto Ortiz¹, Sergio Paira¹

RESUMEN

¹ Sección Reumatología, Hospital Dr. J. M. Cullen, Santa Fe, Argentina
² Sección Reumatología, Hospital Central de Reconquista, Santa Fe, Argentina

Palabras clave: ER-IgG4; Erdheim-Chester; aortitis; compromiso cardiovascular; arteritis de grandes vasos.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (23-36)

La afección cardiovascular en entidades como Erdheim-Chester (EEC), una rara histiocitosis de células no Langerhans, y la enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4), una afección fibrinoinflamatoria inmunomediada, es muy variada y habitualmente asintomática hasta su progresión a daños irreversibles cuando no es sospechada. Ante la dificultad de realizar biopsias por el sitio anatómico, es fundamental valerse de características clínicas, demográficas o imagenológicas que puedan diferenciarlas de otras entidades, como las arteritis de grandes vasos. La población masculina, los mayores de 60 años con compromiso a nivel de la aorta abdominal infrarrenal o aneurismas a nivel de la aorta ascendente con o sin compromiso de otros órganos, son orientativos de ER-IgG4. En la EEC es característico el tejido blando concéntrico que recubre la aorta (aorta recubierta) y sobre todo ante la presencia de fibrosis retroperitoneal, compromiso de huesos largos, hidronefrosis, lesión renal aguda posrenal e hipertensión arterial, existencia de tejido fibrótico perirrenal, engrosamiento de la fascia renal y tejido adiposo perirrenal (signo del riñón peludo).

ABSTRACT

Contacto de la autora: María Eugenia Correa Lemos
E-mail: eugenia1191@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 19/12/22
Fecha de trabajo aceptado: 18/03/23

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

Key words: ER-IgG4; Erdheim-Chester; aortitis; cardiovascular involvement; arteritis of large vessels.

Cardiovascular disease in entities such as Erdheim-Chester (ECD), a rare non-Langerhans cell histiocytosis, and IgG4-related disease (ER-IgG4), an immune-mediated fibrino-inflammatory disease, is highly varied and usually asymptomatic until it progresses to irreversible damage if they are not taken into account. Given the difficulty of performing biopsies by the anatomical site, it is essential to use clinical, demographic or imaging characteristics that can differentiate them from other entities such as large vessel arteritis. Male population, over 60 years of age with involvement of the infrarenal abdominal aorta or aneurysms at the level of the ascending aorta with or without involvement of other organs, are indicative of ER-IgG4; In ECD, the concentric soft tissue covering the aorta (covered aorta) is characteristic, and especially in the presence of retroperitoneal fibrosis, involvement of long bones, hydronephrosis, post-renal acute kidney injury and arterial hypertension, the presence of perirenal fibrotic tissue, thickening of the renal fascia, perirenal adipose tissue (hairy kidney sign).

INTRODUCCIÓN

El compromiso aórtico puede deberse a diferentes causas que se clasifican en infecciosas y no infecciosas. Dentro de las causas no infecciosas, se engloba a un grupo de trastornos caracterizados por una inflamación crónica dentro de la pared y/o alrededor de la aorta. Se describe en la literatura como una complicación de las enfermedades reumatológicas, con sintomatología y manifestaciones clínicas diversas, determinadas por el segmento aórtico afectado; se observa con mayor frecuencia en la aorta torácica, particularmente en la aorta ascendente, y puede deberse a trastornos como vasculitis sistémicas (arteritis de células gigantes [ACG], arteritis de Takayasu [AT]) y, en menor frecuencia, la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de Behçet, enfermedad de Cogan, lupus eritematoso sistémico (LES), sarcoidosis, granulomatosis con poliangeitis, poliarteritis nodosa, síndrome antifosfolipídico, enfermedad de Erdheim Chester (ECC) y enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4).

Sin embargo, en un gran porcentaje de casos, la aortitis se encuentra inesperadamente en el examen patológico de segmentos aórticos resecaados de pacientes sometidos a reparación de aneurismas o disecciones de la aorta torácica. En muchas de estas situaciones, no hay una condición reumatológica sistémica obvia.

Se describen ocho casos clínicos (Tabla 1) con distintos diagnósticos que afectan a la aorta y/o sus ramas, con especial referencia a dos entidades que no se tienen en cuenta hasta el momento, como la ER-IgG4 y la ECC, y sus diagnósticos diferenciales en pacientes con otras enfermedades encontradas en nuestro Servicio, como la ACG y AT.

Caso clínico 1

Paciente femenina, de 55 años, con fiebre de 3 semanas de evolución, sin foco aparente, fatiga, hiporexia y pérdida de peso, diagnosticada 3 meses previos de aneurisma disecante de aorta tipo B. En la anamnesis se describe cefalea de localización temporal izquierda, amaurosis fugaz, fopsias, dolor y rigidez en la cintura pelviana. El examen físico revela una curva térmica con fiebre remitente, una arteria temporal izquierda palpable dolorosa y a la auscultación, soplo sistólico más intenso en el mesocardio. La presión arterial y los pulsos son normales junto con el resto del examen físico. Laboratorio: anemia (Hb: 9,6 g/dl) eritrosedimentación (velocidad de sedimentación globular, VSG) aumentada: 108 mm (valor normal [VN] ≤ 40 mm/h), glóbulos blancos, función renal y hepática normales. Serología negativa para sífilis y VIH, urocultivo y hemocultivo negativos. Radiografía de tórax normal y ecocardiograma transtorácico sin vegetaciones. Al examen ocular no se evidencia neuritis óptica isquémica. En la tomografía computarizada (TC) doble helicoidal se observa aneurisma de aorta tipo B hasta la raíz de las ilíacas primitivas (Figura 1); con angiorresonancia magnética de vasos de tórax se descarta compromiso de la subclavia y ramas principales. Se realiza biopsia de arteria temporal izquierda sin presencia de infiltrados inflamatorios; se propone biopsia contralateral, pero la paciente se niega. Se asume como ACG (según criterios del *American College of Rheumatology* [ACR] 1990), se inicia tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona y aspirina 81 mg/día con franca mejoría a las 24 horas y desaparición de síntomas oculares, fiebre y la VSG desciende a 50 mm. La paciente cumple con el tratamiento durante 2 años con glucocorticoides, sin nuevas recaídas.

Figura 1: Tomografía computarizada doble helicoidal con contraste que muestra aneurisma disecante de la aorta, que compromete desde el cayado hasta la raíz de las ilíacas primitivas.



Caso clínico 2

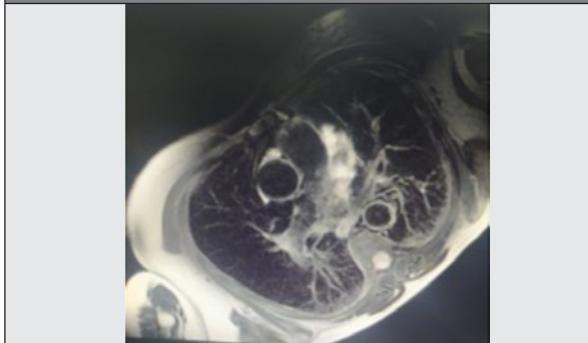
Paciente femenina, de 36 años de edad, con hipertensión arterial durante el segundo trimestre de embarazo. Se constata presión arterial 150/100 mm Hg con asimetría de mediciones, soplo carotideo bilateral; en miembros superiores, pulso radial izquierdo; en miembros inferiores, pulso femoral, pedio derecho disminuido y ausentes en el miembro contralateral. La arteriografía objetiva obstrucción total de la arteria subclavia izquierda luego del nacimiento de la arteria mamaria, con recanalización por circulación colateral, obstrucción de la aorta abdominal infrarrenal con llenado de ilíacas por circulación colateral, por lo cual se arriba al diagnóstico de AT en 1996 (según criterios del ACR 1990), iniciando tratamiento con esteroides que abandona al año. Progresa con estrechamiento de arteria carótida común derecha desde el tronco braquiocefálico, obstrucción total de la subclavia derecha y aorta abdominal. Examen ocular: retinopatía hipertensiva grado I en el ojo izquierdo. Ecocardiograma transtorácico, hipertrofia del ventrículo izquierdo (2005-2007). Durante una nueva internación (2015), se ausculta un soplo en la aorta abdominal y en las arterias renales, sumado a VSG elevada y alteración de la función renal sin proteinuria; se realiza angiografía que advierte compromiso de la aorta por debajo

del tronco celíaco, con franca estenosis que se extiende hasta las arterias ilíacas primitivas, estenosis de ambas arterias renales con reducción del trofismo del riñón izquierdo. Se inicia prednisona 1 mg/k/día por un mes, luego dosis decrecientes y metotrexato 15 mg/semana. A los 6 meses presenta astenia, disfagia a sólidos, edemas de miembros inferiores, alteración de la función renal y se decide tratamiento con ciclofosfamida según esquema NIH (*National Institutes of Health*) lográndose la inactividad de la enfermedad por 5 años. Al cabo de ese tiempo, se refiere disnea CF I/II, tos sin expectoración, astenia y VSG aumentada. Se realiza angiorresonancia que evidencia engrosamiento de la pared de la aorta torácica y arteria pulmonar por inflamación; a nivel de la aorta abdominal distal, estenosis arrosariada tipo V (según clasificación angiográfica de Numano) (Figuras 2 y 3). En cateterismo derecho, gasto cardíaco aumentado y resistencia vascular pulmonar aumentada. Se inicia inmunodepresión con metilprednisolona y ciclofosfamida según esquema NIH que se suspende por cuadro infeccioso; se continúa con dosis decrecientes de corticoides. Se efectúa TC por emisión de positrones con 18-fluorodesoxyglucosa (PET-TC 18 FDG) posterior que no evidencia actividad de la enfermedad. Se reinicia con metotrexato 15 mg/semanal. Hasta la fecha se encuentra inactiva.

Figura 2: Resonancia magnética (sección sagital) con estenosis arrosariada de la aorta.



Figura 3: Resonancia magnética cardíaca con engrosamiento de la pared de la aorta torácica y arteria pulmonar, hiperintensidad en T2.

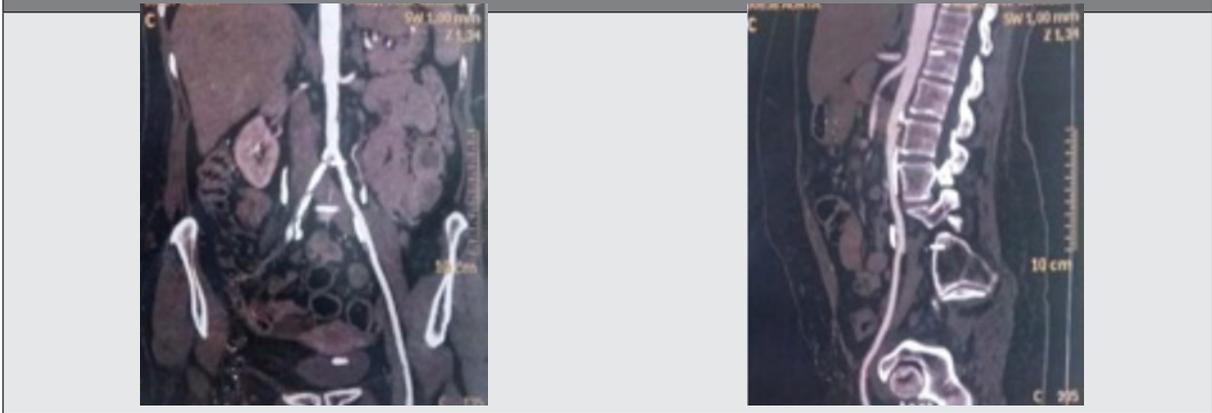


Caso clínico 3

Paciente femenina, de 47 años de edad, con diagnóstico de hipertensión arterial, tabaquista, que inicia con fenómeno de Raynaud trifásico en mano izquierda, claudicación del brazo izquierdo, asimetría de mediciones de presión arterial en miembros superiores, carotidinia bilateral; refiere, además, dorsalgia asociada a astenia y adinamia de un año de duración. Al examen físico presenta soplo carotideo, subclavio derecho y en arterias femorales; ausencia de pulso carotideo izquierdo, pulso radial izquierdo disminuido, pedios no palpables. Presión arterial del brazo derecho 170/80 mm Hg, izquierdo 110/80 mm Hg, miembros inferiores: derecho: 140/80 mm Hg, izquierdo 120/80 mm Hg. En laboratorio, VSG

aumentada. En estudios de imágenes presenta obstrucción total de la subclavia izquierda y de las arterias vertebrales, estenosis significativa en el tronco arterial braquiocefálico y carótidas, disminución del calibre de la aorta torácica y abdominal en todo su trayecto tornándose máxima a nivel infrarrenal, ilíacas primitivas y mesentérica superior (Figuras 4 y 5). Se diagnostica AT según criterios ACR 1990 y se inicia tratamiento con pulsos de metilprednisolona 1 g/día por 3 días, luego prednisona 1 mg/kg/día por un mes, posteriormente dosis decreciente, metotrexato 15 mg/semana y atenolol 50 mg/día. Evoluciona con mejoría clínica sin recaídas hasta la actualidad.

Figuras 4 y 5: Tomografía de abdomen con disminución del calibre de la aorta torácica y abdominal en todo su trayecto tornándose máxima a nivel infrarrenal, ilíacas primitivas y mesentérica superior.



Caso clínico 4

Paciente masculino, de 68 años, comienza con dolor abdominal que irradia al dorso, asociado a náuseas y vómitos. En estudios de imágenes se observa páncreas aumentado de tamaño de forma difusa, que afecta el cuerpo, cola y proceso uncinado del mismo, con halo hipointenso que lo rodea y pequeñas dilataciones segmentarias del conducto pancreático principal y leve estenosis de la porción intrapancreática del colédoco. Con supresión grasa, se observa caída en la señal de la glándula, y en la fase de contraste endovenoso, retardo en la captación de contraste por todo el parénquima pancreático. Esto, asociado al aumento de IgG4 sérica tres veces el valor normal, conduce al diagnóstico de ER-IgG4 (según los criterios diagnósticos 2002 de la *Japan Pancreas Society* para la pancreatitis autoinmune, de la clasificación del ACR y de la *European Allian-*

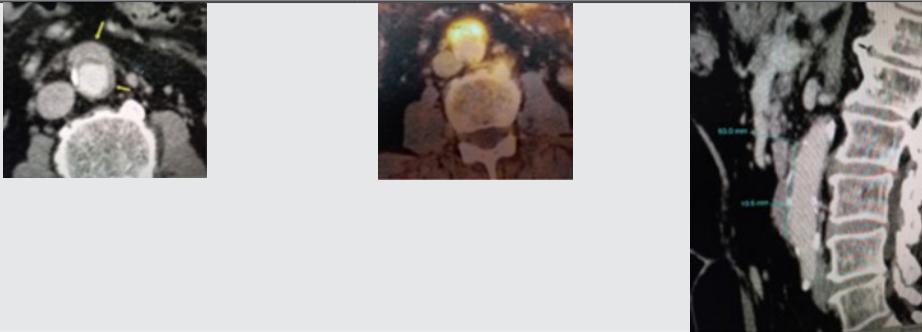
ce of Associations for Rheumatology [EULAR] para ER-IgG4 2019) puntuación 25; se realiza tratamiento con glucocorticoides 0,5 mg/kg durante un mes, luego pautas de descenso hasta 5 mg/día, asociado con metotrexato 10 mg/semana, ácido fólico 5 mg/semana por mejoría clínica, serológica e imagenológica (PET-TC normales).

Permanece estable hasta el año 2021 donde se evidencia elevación de IgG4 sérica (cinco veces el valor normal), aumento del tamaño de las glándulas submaxilares y fibrosis retroperitoneal que rodea aorta por resonancia magnética (RM) de imagen de abdomen y en PET-TC 18 FDG con captación de las glándulas submaxilares (SUV 8.6), adenopatía axilar derecha (SUV 5.8), adenopatía mediastinal parahiliar derecha (SUV 6), tejido sólido rodeando aorta en su cara infrarrenal con forma de medialuna y actividad metabólica aumentada (SUV 6.9) (Figuras 6, 7

y 8). Se asume como recaída de la enfermedad y se inicia tratamiento con rituximab 1 g día 0-15 mg y a los 6 meses con respuesta favorable

objetivada por nueva imagen de PET-TC 18FDG que no evidencia captación hipermetabólica a ese nivel (Figuras 9 y 10).

Figuras 6, 7 y 8: PET-TC 18 FDG tejido sólido rodeando aorta en su cara infrarrenal con forma de medialuna y actividad metabólica aumentada (SUV 6.9).



Figuras 9 y 10: PET-TC 18 FDG posterior al tratamiento con rituximab sin áreas de hiperactividad metabólica.



Caso clínico 5

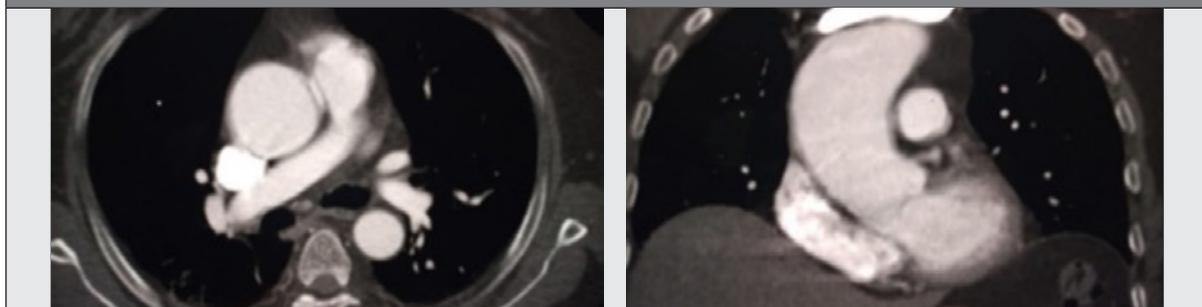
Paciente masculino, de 57 años, con adenopatías retroperitoneales y mesenteritis de 3 años de evolución con biopsia no concluyente. Derivado por presunto diagnóstico de vasculitis versus LES. Antecedentes de rinitis y asma del adulto, espirometría (patrón obstructivo leve) de un año de evolución. Presenta síndrome febril acompañado de astenia y pérdida de peso de 15 kg en 3 meses aproximadamente, asociado a aumento de glándulas submaxilares con síntomas sicca. Al examen físico se constata disminución del lago sublingual, xeroftalmia con examen cular con test Schirmer positivo >10 mm, aumento de la glándula submaxilar y dacrioadenitis bilateral. Al examen cardíaco se ausculta soplo aórtico y respiratorio, disminución de la entrada bilateral de aire. En análisis de laboratorio: anemia, VSG 56 mm/h (VN: ≤ 30 mm/h) PCR 8 mg/dl (VN: 6 mg/dl), no presenta leucopenia, linfopenia ni plaquetopenia. FAN (HEP2), anti-DNA (crithidie), anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, ACL, AL, ANCA C ANCA P y ECA negativos,

proteinograma electroforético con hipergama-policlonal, aumento de IgE 1230 U/I (VN: hasta 100), IgM 980 mg/dl, IgG 5476 mg/dl, subclases de IgG1 5489 mg/dl (VN: 3,824-9,286 mg/dl), IgG2 1560 mg/dl (VN: 2,418.7,003 mg/dl) e IgG4 1560 mg/dl (VN: 0,038-0,864 mg/dl). En ecocardiograma Doppler y angiogramografía axial computada (angio TC) se detecta aneurisma de aorta ascendente de 47,3 mm de diámetro asintomático (Figuras 11 y 12). En imágenes tomográficas, infiltrado intersticial bilateral, líquido intra asa a predominio del intestino delgado asociado a aumento de la densidad grasa del mesenterio llamando la atención un incremento del diámetro del sistema venoso, tanto en la mesentérica superior como mesentérica inferior a predominio de la primera. Múltiples imágenes compatibles con adenomegalia y pequeños ganglios retroperitoneales latero-aórticos e infra aórticos y cava. Al reevaluar la muestra de biopsia ganglionar de 3 años previos, se observa hiperplasia folicular reactiva e infiltrado linfoplasmocitario, infiltrado eosinofílicos y

centros germinales con inmunohistoquímica: IgG4 53 cel./CAP (campo de alto poder) y un rango IgG4/IgG >50. Diagnóstico: ER-IgG4 con compromiso de adenopatías, mesenteritis esclerosante, compromiso pulmonar y aneurisma de aorta torácica. Se comienza con pulsos de metilprednisolona 1 g/día por 3 días, luego prednisona

60 mg/día, hidroxicloroquina 400 mg/día y se inicia con ciclofosfamida. El paciente evoluciona favorablemente. Ingresa 2 años después con equivalentes febriles, insuficiencia respiratoria, test COVID positivo, evoluciona de manera tórpida y posteriormente fallece.

Figuras 11 y 12: Aneurisma de aorta torácica ascendente de 48 mm diámetro.



Caso clínico 6

Paciente femenina, de 42 años de edad, con diagnóstico a los 33 años de LES según criterios del ACR 1997 (6/11 criterios), con compromiso renal (nefritis lúpica clase III), articular, serositis (pleural y pericárdica) y cutáneo por lo cual se encontraba en tratamiento con hidroxicloroquina.

Presenta cuadro clínico de 5 días de evolución caracterizado por dolor y palidez de la pierna derecha que empeora al elevar el miembro. Al examen físico no se constata pulso poplíteo, pedio ni tibial posterior con acrocianosis, diagnosticándose por arteriografía obstrucción trombótica de la arteria poplíteo derecha, iniciando anticoagulación e infusión de trombolíticos.

En la angiografía por tomografía de abdomen se evidencia arteria renal derecha de pequeño tamaño con riñón derecho atrófico. A nivel infrarrenal se observa disminución del diámetro aórtico central por engrosamiento de la pared hasta un diámetro de 6 mm con disminución de la luz de un 50% que se extiende hasta la bifur-

cación ilíaca con una longitud de 6 cm; la grasa periaórtica presenta cambio de densidad, también se encuentra comprometida la pared de la arteria femoral derecha con densificación de la grasa periférica. Se interpreta como aortitis iniciando pulsos de metilprednisolona 1 g/día por 3 días, luego prednisona 60 mg/día y rituximab 1 g 0-15 días. Presenta mala evolución de la isquemia arterial con necrosis del miembro por lo cual requiere amputación infrapatelar derecha. En imágenes tomográficas de control presenta mejoría de la aortitis por lo que no se necesita una cirugía vascular. Continuando con estudios etiológicos, se efectúa radiografía de hueso largo y se evidencia engrosamiento cortical; en centellograma óseo se destaca un aumento de la captación a nivel del fémur derecho. Evoluciona presentando exantema maculopapular eritematoso no pruriginoso en tronco y brazos. Se realiza biopsia que evidencia infiltrado histiocitario dérmico e inmunohistoquímica CD68+, CD1a- y proteína s100+ arribando al diagnóstico de ECC.

Caso clínico 7

Paciente masculino, de 44 años, con antecedente de fibrosis retroperitoneal, diagnosticada por biopsia de 12 años de evolución por lo que se coloca catéter doble j con múltiples recambios.

En tomografía de abdomen se evidencian masas de aspecto fibroso que comprometen retroperitoneo y peritoneo, ambos riñones envueltos por

masa de densidad de partes blanda con dilatación cólico piélica (riñones peludos) y fibrosis que envuelve a la aorta, con compromiso de la grasa periaórtica (periaortitis, coated aorta). La radiografía de huesos largos presenta osteoesclerosis de ambos fémures en forma distal, y a nivel de ambas tibias compromete metáfisis y diáfisis. En el centellograma óseo se evidencia imagen redon-

deada de borde irregular con actividad focal del trazador en proyección de la articulación sacroilíaca derecha, distribución heterogénea del trazador en fémures distales y diáfisis tibiales.

Se solicita revisión de biopsia de fibrosis retroperitoneal que muestra tejido fibroadiposo

con abundantes macrófagos espumosos, linfocitos dispersos y en acúmulos, ocasionales plasmocitos y áreas de fibrosis laxa. Inmuno-histoquímica con proteína S100, CD1a e IgG4 negativa, CD 163 positivo en macrófago arribando al diagnóstico de ECC.

Caso clínico 8

Paciente masculino, de 41 años, ingresa por dolor en miembros superiores e inferiores de 2 años de duración y nódulos de 20 años de evolución, antecedente de hipercolesterolemia. Al examen físico se constatan nódulos en codos, manos, rodillas y tobillos, xantelasmas en los párpados superiores e inferiores, y adenopatías submaxilares; los signos vitales son normales, así como el resto del examen físico.

El examen de laboratorio evidencia hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, con resultados normales de ácido úrico en suero y orina; el factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares, el anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado y el anticuerpo DNAs resultan negativos. Radiografías de manos, pies y huesos largos (húmero, cubito, radio, fémur, tibia y peroné), normales. La histología del nódulo demuestra la presencia de

múltiples granulomas rodeados de histiocitos, células gigantes, linfocitos, plasmocitos y cristales de urato dispersos. En imagen de tomografía axial (TA) de cabeza, cuello, tórax abdomen y pelvis se evidencian ganglios no adenomegálicos submandibulares y axilares bilaterales, también bronquiectasias bibasales. La gammagrafía ósea con tecnecio 99 (Tc99) muestra hipercaptación bilateral y simétrica en húmero proximal. Una nueva biopsia de los nódulos, con tinción con hematoxilina-eosina, revela histiocitos espumosos los cuales resultan positivos para CD60 y negativos para S100, y citoqueratina. Durante el seguimiento presenta dolor precordial evidenciando infarto de cara inferior por electrocardiograma y en angiografía coronaria, compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda y derecha que requiere cirugía cardiovascular con colocación de *bypass* (Figuras 13 y 14).

Figuras 13 y 14: Estenosis del tronco de la arteria coronaria izquierda y derecha.

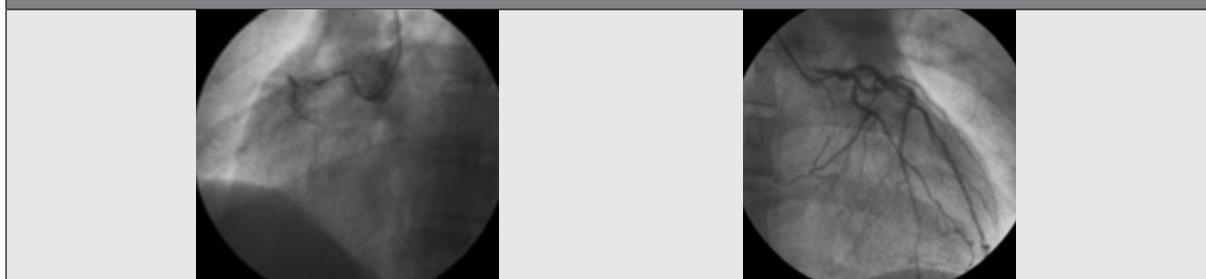


Tabla 1: Resumen de casos clínicos y compromiso aórtico.

Edad de inicio síntomas/sexo	Edad al diagnóstico	Síntomas de presentación	Compromiso aórtico	Otros hallazgos	Diagnóstico final
Caso 1 55/F	55	FOD, fatiga, pérdida de peso, dorsalgia urente, cefalea, escotomas, fotopsias, amaurosis fugaz, arteria temporal palpable dolorosa, rigidez cintura pelviana, soplo sistólico en mesocardio	Aneurisma de aorta tipo B (Figura 1)	VSG ↑↑	Arteritis de células gigantes
Caso 2 36/F	36	HTA, FOD, asimetría de pulsos, lumbalgia intermitente, soplo carotideo bilateral	Estenosis arrosariada de la aorta abdominal por debajo del tronco celíaco y de las arterias renales, con llenado de ilíacas por circulación colateral (Figura 2) Engrosamiento de la pared de la aorta torácica y arteria pulmonar	Estrechamiento de carótida común derecha, obstrucción total de arteria subclavia izquierda luego del nacimiento de la arteria mamaria, con recanalización por circulación colateral VSG ↑↑ Fallo renal	Arteritis de Takayasu
Caso 3 46/F	47	HTA, diferencia de TA y pulsos, carotidinia bilateral, soplo carotideo y subclavio derecho y en arterias femorales, ausencia de pulso carotideo izquierdo, pulso radial izquierdo disminuido, pedios no palpables, astenia, adinamia, fenómeno de Raynaud	Estenosis aorta abdominal en toda su extensión	Estenosis crítica en subclavia izquierda, carótida común homolateral, estenosis significativa en tronco arterial braquicefálico, carótida común derecha VSG ↑↑	Arteritis de Takayasu
Caso 4 68/M	68	Dolor abdominal que irradia al dorso, náuseas, vómitos	Periaortitis, fibrosis retroperitoneal	Páncreas en salchicha, compromiso glándulas submaxilares, poliadenopatías, IgG4 sérica ↑↑ ≥5 veces VN	Enfermedad relacionada con IgG4
Caso 5 44/M	47	Adenopatías retroperitoneales y mesenteritis, síntomas constitucionales, Mikulicz, síntomas sicca, rinitis, soplo aórtico	Aneurisma de aorta ascendente	VSG y PCR ↑↑ hipergamapoliclonal	Enfermedad relacionada con IgG4
Caso 6 33/F	42	Dolor y palidez de pierna derecha que empeora al elevarla, ausencia de pulso poplíteo, pedio ni tibial posterior con acrocianosis	Engrosamiento de la pared de la aorta infrarrenal (6 mm de diámetro) y disminución de la luz de un 50%, extendiéndose hasta la bifurcación ilíaca con una longitud de 6 cm, periaortitis	-	Enfermedad de Erdheim-Chester

Tabla 1: Resumen de casos clínicos y compromiso aórtico.

Edad de inicio síntomas/sexo	Edad al diagnóstico	Síntomas de presentación	Compromiso aórtico	Otros hallazgos	Diagnóstico final
Caso 7 32/M	44	-	Periaortitis, fibrosis retroperitoneal	Riñones peludos, osteoesclerosis de huesos largos	Enfermedad de Erdheim-Chester
Caso 8 39/M	41	Xantelasmas en los párpados superiores, nódulos subcutáneos, dolor en miembros inferiores	Infarto de cara inferior con compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda y derecha, que requirió cirugía cardiovascular con colocación de <i>bypass</i>	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia	Enfermedad de Erdheim-Chester

M: masculino; F: femenino; FOD: fiebre de origen desconocido; VSG: velocidad de sedimentación globular; HTA: hipertensión arterial; TA: tensión arterial; VN: valor normal; PCR: proteína C reactiva.

DISCUSIÓN

El compromiso de la aorta y sus ramas en las vasculitis de grandes vasos se ha descrito dentro de las manifestaciones consideradas atípicas de la ACG¹. Puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad o de forma aislada, como insuficiencia valvular aórtica, estenosis, disección de la pared o aneurisma (10-15%). Tanto la disección de la pared como los aneurismas afectan más a la aorta torácica (11%) que abdominal (5%); a su vez son más frecuentes en las pacientes con ACG (17 veces) que en la población en general, y se presentan al inicio de la enfermedad (7%). Nuestra primera paciente presentó estas características²⁻⁴, circunstancia que, y como también en ausencia de manifestaciones clásicas de la ACG, generan retraso en el diagnóstico. Este hecho puede tratarse de una variante de la patología “arteritis de grandes vasos o aortitis” que se caracteriza por ser más frecuente en mujeres y por compromiso predominantemente de la arteritis de grandes vasos, con ausencia de síntomas craneales (y por ende de los síntomas predictores como diplopía y claudicación mandibular), de una biopsia positiva (se espera que un 42% de la misma sea negativa) como lo fue en nuestro caso. En este grupo existe además una alta concentración de IL-2 y sobreexpresión de HLA-DRB1*0404. Clínicamente la disnea de esfuerzo y el dolor torácico son categóricos.

El síndrome de arco aórtico con claudicación de miembros superiores y soplos vasculares con alteración en la medición de pulsos, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad, junto con otras manifestaciones como el fenó-

meno de Raynaud, parestesias o gangrena digital en miembros inferiores, pueden darse de forma inusual. Las complicaciones aórticas en pacientes con ACG son preocupantes porque pueden ser asintomáticas hasta la muerte súbita por rotura aneurismática o cardiopatía isquémica. Se identificaron predictores de aneurismas; autores como Nueninghoff et al. y González Gay et al.³ nombran a la hiperlipemia, la enfermedad coronaria, la hipertensión, la polimialgia reumática (PMR), la presencia de soplo de insuficiencia aórtica y las alteraciones de laboratorio de respuesta inflamatoria persistente, estando estos dos últimos parámetros presentes en la primera paciente. En cambio, las alteraciones en los pulsos y la presión arterial, claudicación de miembros, accidente isquémico transitorio o accidentes cerebrovasculares y diplopía en el momento del diagnóstico de ACG se asociaron con estenosis u oclusiones arteriales (de paredes lisas), alternando con zonas de calibre normal (sin placas ni úlceras) y localizadas especialmente en la arteria carótida, subclavia, axilar y braquial.

En la AT es bien conocido el compromiso aórtico (hasta un 65%), principalmente con estenosis u oclusión, presentando una heterogeneidad clínica según la variable de extensión vascular⁴ que a su vez se emplea para clasificar a la patología en subgrupos. La clasificación de Numano es una modificación de la clasificación de Nasu y se basa en diferentes patrones angiográficos, pero presenta limitaciones en cuanto a la diferenciación (subóptima) de pacientes clasificados en un mismo grupo. Recientemente un estudio observacional⁵ que incluyó 806 pacientes de dos cohortes, identificó tres grupos distintos

definidos por el daño arterial. El grupo 1 mostró significativamente más enfermedad en la aorta abdominal, las arterias renales y mesentéricas, con manifestaciones clínicas como hipertensión arterial, claudicación de miembros inferiores, síntomas isquémicos afectando a pacientes más jóvenes; el grupo 2, pacientes con afectación predominantemente simétrica de los vasos del arco aórtico, con más probabilidades de tener antecedentes de accidente cerebrovascular, carotidinia y mareos, y menos posibilidades de lograr la remisión clínica; y el grupo 3 con predominio del compromiso focal asimétrica, sobre todo de la arteria subclavia izquierda, con menos riesgo de enfermedad oclusiva. Ellos notaron que esta asignación por grupos se mantuvo estable en el curso de la enfermedad, sin mostrar diferencias significativas en cuanto a la duración de la misma, descartando la teoría que se tratase de distintas etapas de la enfermedad.

Las pacientes descriptas en el segundo y tercer caso podrían ser parte del fenotipo del grupo 1 por los síntomas clínicos y el compromiso aórtico abdominal, con estenosis en el 93% y oclusiones en el 56% de los casos. Los segmentos estenosados suelen medir varios centímetros y pueden verse seguidos de zonas de dilatación, dándole un aspecto arrosariado como se observa en el segundo caso (Figura 2). Así como las lesiones por debajo y por encima del diafragma, descriptas en un 53% de los casos, presentes en las pacientes del segundo y tercer caso, donde el compromiso vascular progresó hasta la afección de la aorta torácica y en el caso de la segunda paciente afectó a la arteria pulmonar (expresándose clínicamente con tos y disnea), sí es inusual (3%). La dilatación de la raíz aórtica se expresa como insuficiencia aórtica que lleva a una dilatación ventricular izquierda (constatado en el estudio ecocardiográfico de la paciente), representa aproximadamente el 20% de los casos⁴. La RM cardíaca permitió objetivar el diagnóstico temprano de nuevos signos de actividad (engrosamiento de la pared, hiperintensidad en secuencias en T2 y captación de contraste en T1 a nivel parietal posiblemente debido a hipereimia intraparietal por inflamación) iniciando así el tratamiento inmunosupresor que permitió el control de la arteritis.

Más allá de descartar estas vasculitis, sobre todo en mujeres de edades menores de 40 años en caso de AT o mayores de 50 en ACG, debemos

también considerar la afectación de la aorta y/o sus ramas en entidades como la ER-IgG4, cuyo espectro a nivel cardiovascular afecta a las arterias coronarias, las válvulas cardíacas, el miocardio, el pericardio, la aorta y la vasculatura periférica. A diferencia de las vasculitis de grandes vasos, la ER-IG4 afecta más a los hombres, y principalmente a mayores de 60 años. Dentro de las lesiones de la arteria coronaria, se describen lesiones estenóticas inducidas por una formación tumoral que rodea la arteria o por el engrosamiento del tejido blando periarterial a lo largo de la misma que llevan a isquemia miocárdica. En cuanto a las afecciones de las válvulas cardíacas, sobre todo válvula mitral y aórtica, sufren la infiltración de células plasmáticas positivas para IgG4, que alteran el funcionamiento y se expresan como estenosis, regurgitación y/o bloqueo cardíaco. Se comunicaron, además, casos de masas cardíacas asociadas a niveles elevados de IgG4 en sangre y dolor torácico. Las masas intracardiacas se han descrito en la pared inferolateral del ventrículo izquierdo, en el tracto de salida del ventrículo derecho y en la aurícula derecha, y pueden diagnosticarse mediante TC, RM y ecocardiografía. Estos hallazgos deben relacionarse con la presencia de lesiones extracardiacas por ER-IgG4 y análisis anatomopatológicos de las mismas que consisten en células fusiformes dentro de un estroma mixoide infiltrado con linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, donde abundan las células plasmáticas positivas para IgG4^{6,7}.

El infiltrado en el pericardio puede generar pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco. Los pacientes presentan disnea progresiva y fiebre, asociado a aumento de IgG4 sérica, y en la mayoría de los casos el tratamiento consiste en pericardiectomía, seguida de terapia con esteroides⁸.

La inflamación relacionada con la ER-IgG4 puede causar diferentes cambios morfológicos en la aorta, como aortitis, dilataciones aneurismáticas y/o periaortitis⁹⁻¹². En cuanto a la aortitis, es mayor el compromiso de la aorta abdominal infrarrenal, mientras que en la AT el compromiso puede ser a cualquier nivel, y en la ACG es más frecuente la afección de arterias temporales y aorta torácica.

Stone propone tres criterios diagnósticos para el compromiso arterial relacionado a IgG4: una histología general que sea consistente con

una aortitis o periaortitis (que no se explica fácilmente por otro proceso como la aterosclerosis), relación de células plasmáticas IgG4+/IgG total mayor al 50%, y al menos 50 células plasmáticas IgG4+ por campo de 400X en al menos tres campos¹³. Serán necesarios más estudios para determinar la sensibilidad y especificidad de estos criterios aún no validados. En 2019, Mizushima et al. presentaron los criterios diagnósticos específicos de órgano, periaortitis/periarteritis y fibrosis retroperitoneal¹⁴.

La periaortitis relacionada con IgG4 se definió por la presencia de tejido blando perivascular anormal, con realce en los estudios contrastados y estrechamiento luminal mínimo. Las lesiones se forman alrededor de las arterias de mediano a gran calibre. Las lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del arco ascendente, periaorta torácica y abdominal, así como alrededor de la arteria ilíaca. El sitio más común de la enfermedad involucra la aorta abdominal infrarrenal, como ocurrió en nuestro paciente del caso 4, y a la arteria ilíaca. En la aorta torácica, el arco es el más afectado. También se han documentado lesiones alrededor de las arterias mesentérica superior e inferior y la esplénica. Al igual que en nuestro caso, estas lesiones suelen presentarse en hombres de mediana edad y diagnosticarse por estudios de imágenes, donde se observan lesiones de densidad de partes blandas rodeando a los vasos sanguíneos. La periaortitis puede progresar a la ruptura de la arteria. Ozawa et al. realizaron una investigación sobre 179 pacientes con ER-IgG4 y determinaron que la periaortitis/periarteritis se produjo en el 36% de los pacientes, principalmente masculinos con inicio tardío y mayor actividad de la enfermedad, predominantemente en la porción infrarrenal de la aorta abdominal⁹.

En cuanto a la aortitis, el compromiso de la pared arterial se caracteriza por inflamación de la capa adventicia, pudiendo extenderse hasta la media e íntima del vaso, a diferencia de la hiperplasia intimal que es constante en la AT y también hallada en la ACG. Se describe incluso que pueden progresar a dilataciones aneurismáticas (lesión más frecuente) como lo ocurrido en el caso 5, o disección⁹⁻¹⁴. Rara vez provocan estenosis o formación de trombos. Los pacientes con aortitis por ER-IgG4 suelen ser más añosos que aquellos con otras enfermedades inflamatorias (Takayasu o Behçet) y

con predilección por el sexo masculino. Las manifestaciones clínicas suelen ser sutiles o inespecíficas como dorsalgia o dolor abdominal, por lo que al realizar TC que evidencia el compromiso arterial, este suele ser un hallazgo accidental. En 2014 Koo et al.¹¹ describieron en 1418 casos de cirugías de aneurismas o disecciones aórticas, la frecuencia, características clínicas y diagnóstico del compromiso aórtico en ER-IgG4, demostrando concordancia con series previas (hombres, mayores de 65 años). De los 41 casos de aortitis no infecciosa, tres tenían aortitis por ER-IgG4 (7%), dos aneurismas de la aorta torácica y uno aneurisma de la aorta abdominal. Los recuentos de células plasmáticas positivas para IgG4 fueron 60/CAP o más, infiltración linfoplasmocítica y/o fibrosis, pero no flebitis obliterante²⁵. Como método diagnóstico se propone la angio TC, angiorresonancia magnética (angio RMI) y PET-TC 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG). La aortitis relacionada con IgG4 se definió por la presencia de engrosamiento de la pared del vaso con realce en la fase de contraste o avidéz de 18-FDG en PET, requiriéndose que la intensidad de estos hallazgos excediera la de la enfermedad aterosclerótica típica¹². Con respecto al tratamiento de las lesiones aórticas y periaórticas, existen reportes de casos con buenos resultados luego de la administración de glucocorticoides más exéresis quirúrgica. No existe consenso sobre la dosis de corticoides en enfermedades cardiovasculares asociadas a IgG4, por lo que debe individualizarse.

Otra entidad poco frecuente a tener en cuenta es la EEC, una rara histiocitosis de células no Langerhans, descrita inicialmente en 1930, que afecta principalmente a adultos (edad media 55 años), con predominio masculino (3:1).

En 2010, se descubrió la mutación BRAF V600E con lo que puede definirse como un trastorno clonal marcado por hiperactivación frecuente de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno en la que un medio inflamatorio es importante en la patogénesis y en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, siendo estas variadas según los órganos o sistemas afectados. La afección ósea (96%) es prácticamente constante, osteoesclerosis metafisodifusaria de huesos largos, y el dolor esquelético aparece en cerca de la mitad de los pacientes (50%), así también la infiltración retroperitoneal, afección cardiovascular, del siste-

ma nervioso central, exoftalmos y enfermedades pulmonares intersticiales son parte de las manifestaciones^{15,16}.

El compromiso del sistema cardiovascular (CV) es uno de los más frecuentes (75%), aunque habitualmente asintomático. Entre las alteraciones observadas se encuentra la característica “coated aorta” (aorta recubierta) en un 40%. La infiltración periaórtica también puede afectar la porción torácica o abdominal de la aorta y puede extenderse a sus ramas principales. La infiltración de las arterias coronarias se observa en el 23% y puede complicarse con estenosis coronaria e infarto de miocardio como sucedió en el último caso descripto. La afección cardíaca es de mal pronóstico y puede provocar la muerte en el 31% de los casos. La insuficiencia respiratoria secundaria al compromiso intersticial pulmonar y el fallo cardíaco son las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes.

Nuestro paciente presentaba insuficiencia cardíaca izquierda con una fracción de eyección (FEY) de 52%, la cual se diagnosticó por ecocardiograma Doppler programado. Haroche et al. (2004)¹⁷ demostraron que las manifestaciones CV en la EEC son subdiagnosticadas. Se analizaron 178 pacientes con diagnóstico de EEC, de los cuales 72 presentaron afectación CV y 54 (75%) compromiso cardíaco: infiltración pericárdica en 32 pacientes (44%) con taponamiento cardíaco en 5 de ellos, 22 (31%) casos de infiltración de miocardio, tumor de la aurícula derecha en 6 pacientes y valvulopatía cardíaca sintomática en 6 (3 aórticas y 3 mitrales); 19 pacientes (26%) tuvieron insuficiencia cardíaca provocando la muerte en 8 pacientes, 6 casos de infarto agudo de miocardio responsable de dos muertes. Cuarenta de 72 pacientes (56%) presentaron fibrosis periaórtica y 20 de ellos mostraron la característica aorta “recubierta”. Durante su evolución, 58 pacientes (81%) fueron seguidos en el tiempo, 35 (60%) fallecieron. La muerte se produjo por afección cardiovascular en el 31% de los casos. Esto confirma el severo pronóstico de la EEC con compromiso cardiovascular.

La infiltración pericárdica es la manifestación cardíaca más frecuente de la EEC, y se presenta en aproximadamente del 42% al 45% de los casos. Esta afección puede observarse por TC y ecocardiograma. Haroche et al.¹⁸ describieron los hallazgos de 37 pacientes con EEC con patología cardíaca estudiados mediante RM

cardíaca, TC o ambas. Nueve pacientes (24%) presentaron derrame pericárdico y 5 (14%) engrosamiento pericárdico. Gupta et al. presentaron un caso clínico de una mujer de 30 años de edad, con taponamiento cardíaco cuya biopsia pericárdica reveló lesiones xantogranulomatosas compuestas por células espumosas y macrófagos cargados de lípidos; la tinción inmunohistoquímica fue positiva para CD68 y negativa para CD1a. Tanto la TC como el ecocardiograma de nuestro paciente mostraron ausencia de compromiso pericárdico.

El compromiso miocárdico le sigue en frecuencia y se presenta principalmente con hipertrofia y engrosamiento miocárdico. Pueden afectarse las paredes ventriculares, auriculares, surco coronario y *septum* interauricular. La presencia de una lesión pseudotumoral en la aurícula derecha se ha comunicado en un 30% de los casos¹⁹, siendo el mixoma auricular el principal diagnóstico diferencial asociado a EEC. Nuestro paciente tampoco presentó engrosamiento miocárdico ni pseudotumor auricular.

Puede existir insuficiencia aórtica o insuficiencia mitral aproximadamente en un 17% de los casos, y durante los recambios valvulares se ha encontrado infiltración por histiocitos¹⁹⁻²⁰.

Entre las características electrocardiográficas más frecuentes en pacientes con EEC se encuentran: segmentos PR cortos, bloqueo sinoauricular, bradicardia sinusal, presencia de ondas Q compatibles con isquemia miocárdica, anomalías en los segmentos ST y onda T. Nuestro paciente presentó ondas Q y ondas T negativas en las derivaciones DIII y AVF compatibles con lesiones isquémicas.

La infiltración vascular se ha identificado en un gran número de vasos adyacentes a la aorta, incluyendo el tronco braquiocefálico, la arteria carótida común, subclavia, coronarias, tronco pulmonar, tronco celíaco, arteria mesentérica superior y las arterias renales. Esto podría ocurrir por la naturaleza difusa del proceso xantogranulomatoso que afecta a los vasos. También puede presentarse estenosis arteriales asociada a dichas lesiones. Por lo tanto, la participación de las lesiones vasculares en la EEC puede conducir a consecuencias clínicas graves, principalmente cuando se presenta estenosis arterial. Esto puede llevar a isquemia cerebral por compromiso de las arterias carótidas, infarto agudo de miocardio debido a la afección coronaria,

isquemia mesentérica por compromiso de la arteria mesentérica superior e hipertensión renovascular por estenosis de las arterias renales. El infarto agudo de miocardio secundario a la infiltración pericoronaria se ha comunicado en aproximadamente 15 casos, produciendo en algunos la muerte¹⁹⁻²⁰.

Nuestro paciente del caso 8 presentó un síndrome coronario agudo, caracterizado por dolor retroesternal opresivo, junto con cambios electrocardiográficos y aumento de enzimas cardíacas. En la cinecoronariografía se observó obstrucción de un 80% del seno coronario y afección de la arteria coronaria derecha. El paciente recibió un *bypass* cardíaco.

Cuando se afectan las arterias de mediano y gran calibre puede simular una vasculitis. Existe información limitada sobre la afectación de la arteria iliofemoral y de las extremidades inferiores en la EEC (compromiso objetivado en la paciente del caso 6) debido a que se realizan menos exploraciones para evaluar sistemáticamente estos segmentos arteriales. Aunque la mayoría de los pacientes con hallazgos iliofemorales presenta una extensión contigua desde la aorta abdominal infrarrenal, la afectación de los vasos iliofemorales y poplíteos puede ocu-

rrir en forma aislada de los hallazgos aórticos²⁰.

El diagnóstico requiere de datos clínicos, hallazgos radiográficos de osteosclerosis diafisaria y metafisaria simétrica en las piernas que se visualiza mejor mediante la captación del radio-trazador en los extremos distales de los fémures y la tibia proximal y distal mediante gammagrafía ósea, y con menos sensibilidad mediante PET/TC, TC o RM. Es importante no pasar por alto la realización de radiografías simples. Algunos pacientes con EEC pueden no presentar necesariamente una afectación típica de los huesos largos (ya sea morfológica o metabólicamente) como fue el caso del último paciente descrito. En tales situaciones (menos del 5%), el diagnóstico requiere resultados histológicos como infiltración xantogranulomatosa, histiocitos espumosos, células gigantes multinucleadas de Touton, pudiendo presentar áreas de fibrosis circundante e infiltrado linfoplasmocitario, mientras que la inmunohistoquímica evidencia células no Langerhans CD1a negativas, CD 68 y CD 163 positivas, con variabilidad para la proteína S100²¹. Últimamente está teniendo mayor relevancia la prueba mutacional BRAF V600E, la cual puede apoyar el diagnóstico y tiene implicaciones para la terapia con inhibición de BRAF²¹.

Tabla 2: Características del compromiso aórtico en las diferentes enfermedades.

Patología	Arteritis de células gigantes	Arteritis de Takayasu	Enfermedad relacionada con IgG4	Enfermedad de Erdheim Chester
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad	≥50 años	≤40 años	≥60 años	≥50 años
Sitio común de afectación	Aorta torácica ≥abdominal, arteria temporal, arterias coronarias, vertebrales, carótidas	Aorta torácica ≥abdominal, arteria subclavia, renal, carótida, pulmonar	Aorta abdominal, aorta torácica, arterias coronarias	Aorta torácica o abdominal de la aorta, arterias coronarias
Región comprometida de la pared del vaso	Íntima y media	Íntima y media, con fibrosis de la adventicia y periadventicia	Adventicia pudiendo extenderse a media e íntima	-
Presencia de periaortitis	No	No	Sí: aorta abdominal infrarrenal y a la arteria ilíaca	Sí: tejido blando periaórtico circunferencial que afecta todo el vaso
Aneurisma	Sí	Infrecuente	Sí	No
Estenosis	No	Sí	Sí	Sí

CONCLUSIONES

El compromiso cardiovascular en entidades como la ER-IgG4 y la EEC es variado y puede comprometer cualquier sitio anatómico con escasas manifestaciones clínicas; pueden confundirse con otras patologías reumatológicas como las vasculitis de mediano o grandes vasos, donde es necesario, pero no siempre posible, el examen histológico. Por lo tanto, valerse de ciertas características clínicas o imagenológicas puede orientar al momento del diagnóstico, sabiendo que la AT es más frecuente entre los 20 y 30 años, cursando con compromiso aórtico en forma de estenosis u oclusión, también la afección de la arteria pulmonar es orientativa. La ACG se sospecha en pacientes mayores de 50 años, con compromiso de arterias temporales y aorta torácica en forma de aneurisma. Así también,

la aortitis torácica en pacientes jóvenes debe alertar a otras entidades como Behçet, sífilis o espondilitis anquilosante.

En cambio, la afección vascular en hombres mayores de 60 años y el mayor compromiso a nivel de la aorta abdominal infrarrenal, si bien pueden darse en forma aislada, es importante investigar el compromiso de otros órganos ya que la presencia de fibrosis retroperitoneal, el compromiso de huesos largos, la hidronefrosis, la injuria renal aguda posrenal asociada a hipertensión arterial, la presencia de tejido fibrótico perirrenal, el engrosamiento de la fascia renal y del tejido adiposo perirrenal (signo del riñón peludo), además del tejido blando concéntrico que recubre la aorta (aorta recubierta), orientan al diagnóstico de ER-IgG4 y EEC.

BIBLIOGRAFÍA

- Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(1):3-10.
- Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003;349(2):160-169-9.
- Ceccato F, Paira S. Compromiso de grandes vasos en arteritis de células gigantes. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2005;(2):53-63.
- Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Kasper D. Harrison. *Principios de Medicina Interna* 2016;19e.
- Goel R, Gribbons KB, Carette S, et al. Derivation of an angiographically based classification system in Takayasu's arteritis: an observational study from India and North America. *Rheumatology* 2020 (Oxford, England);59(5):1118-1127.
- Yamauchi H, Satoh H, Yamashita T, et al. Immunoglobulin G4-related disease of the heart causing aortic regurgitation and heart block. *Ann Thorac Surg* 2013;95:e151-3.
- L Li, Wang Z, Xu P, et al. Cardiac mass, aortic intramural hematoma, and IgG4-related disease: a case report. *Ann Vasc Surg* 2016;35:208.e5-8.
- Mori K, Yamada K, Konno T, et al. Pericardial involvement in IgG4-related disease. *Intern Med* 2015;54:1231-5.
- Ozawa M, et al. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2017;19: 223.
- Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis complicated by aortic rupture and aortoduodenal fistula after endovascular AAA repair. *J Endovasc Ther* 2014;21:589-9.
- Koo BS, et al. Frequency of immunoglobulin G4-related aortitis in cases with aortic resection and their clinical characteristics compared to other aortitises. *Int J Rheum Dis* 2014;17(4):420-4.
- Perugino CA, et al. Large vessel involvement by IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(28):e.3344.
- Stone R, et al. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):88-94.
- Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-Related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. *Ann Vasc Dis* 2019;12(4):460-472.
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020;135(16):1311-1318.
- Reibaldi A, Sager L, Calvo R, Calvo R, Gallo J, Ortiz A, Roverano S, Baena D, Caeiro F, Robai G, Paira S. Enfermedad de Erdheim-Chester. Serie de 19 casos y un diagnóstico diferencial de relevancia. *Rev Argent Reumatol* 2020;31(2):31-36.
- Haroche J, Amoura Z, Dion E, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(6):371-392.
- Haroche J, Cluzel P, Toledano D, et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation* 2009;119(25):e597-e598.
- Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, et al. Enfermedad de Erdheim-Chester. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(4):412.
- Villatoro-Villar M. Arterial involvement in Erdheim-Chester disease A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(49):e13452.
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124(4):483-492.

Casos clínicos

Hidronefrosis como manifestación inusual y distractora en el diagnóstico de una vasculitis ANCA positiva. A propósito de un caso

Hydronephrosis as an unusual and distracting manifestation in the diagnosis of ANCA-positive vasculitis. About a case

Gabriel Calderón Valverde¹, Yu Ya Lin Chen²

RESUMEN

¹ Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

² Servicio de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

Palabras clave: vasculitis ANCA; granulomatosis con poliangiitis; hidronefrosis.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (37-39)

Contacto del autor: Yu Ya Lin Chen
E-mail: linylin23@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 16/03/23
Fecha de trabajo aceptado: 07/07/23

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

Key words: ANCA-associated vasculitis; granulomatosis with polyangiitis; hydronephrosis.

La nefropatía obstructiva se considera una manifestación inusual en las vasculitis ANCA. Se presenta el caso de un masculino de 38 años, con granulomatosis con poliangiitis e hidronefrosis unilateral, y revisión de la literatura. Masculino de 38 años, sano, quien consulta por cuadro subagudo de odinofagia, síntomas constitucionales y lesión renal aguda anúrica. Inicialmente con hallazgo de hidronefrosis izquierda, manejado como nefropatía obstructiva, que eventualmente desarrolla hemorragia alveolar difusa, distrés respiratorio y fallece debido a un síndrome de distrés respiratorio agudo severo refractario asociado a su granulomatosis con poliangiitis. La nefropatía obstructiva es una manifestación inusual de las vasculitis ANCA asociadas. Es importante la sospecha diagnóstica en estos cuadros multisistémicos para no dilatar el tratamiento inmunosupresor conjunto con el resto de las terapias requeridas.

ABSTRACT

Obstructive nephropathy is considered an unusual presentation in ANCA-associated vasculitis. The following case describes a 38-year-old male with granulomatosis with polyangiitis and unilateral hydronephrosis, as well as a literature review. A 38-year-old male with an unremarkable medical background presents with a 3-week history of odynophagia, constitutional symptoms and anuric kidney injury. Initially managed as an obstructive nephropathy due to a left hydronephrosis finding, the patient eventually develops a diffuse alveolar hemorrhage, acute respiratory distress and perishes due to granulomatosis with polyangiitis. Obstructive nephropathy is an unusual manifestation of ANCA-associated vasculitis. Diagnostic suspicion is important in these multisystem pictures so as not to delay immunosuppressive treatment together with the rest of the required therapies.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de una hidronefrosis como manifestación inusual y distractora en el diagnóstico de una vasculitis ANCA positiva en un paciente de 38 años.

Caso clínico

Paciente masculino, de 38 años de edad, obeso, sin antecedentes personales patológicos

previos, que consulta por una historia de 3 semanas de odinofagia, anorexia, adinamia, náuseas y anuria.

Los estudios muestran: anemia normocítica y normocrómica (Hb 9g/dl Hto 27% VCM 88 fl HCM 29 pg) con leucocitosis neutrofílica (GB 12000 uds/uL, 9000 uL neutrófilos) sin eosinofilia, velocidad de sedimentación globular (VSG): 139 mm/h, proteína C reactiva (PCR)

19 mg/dL, creatinina: 23,49 mg/dL, urea: 175 mg/dL, hiponatremia (Na 131 mmol/L) e hiperpotasemia leve (K 5.5 mmol/L) y acidosis metabólica con brecha aniónica elevada (pH7.32 pCO₂ 28 mm Hg pO₂ 79 mm Hg bicarbonato 18 mmol/L lactato 2 mmol/L). Las pruebas de coagulación, función hepática y tiroidea están dentro de límites normales. Las serologías por VIH, VDRL y virus hepatotrofos resultan negativas, así como una radiografía de tórax y electrocardiograma sin hallazgos patológicos. Se identifica la presencia de proteinuria en rango no nefrótico (875 mg en 24 horas) y sedimento activo, con hematuria y cilindros hemáticos.

La tomografía axial computarizada detecta una bolsa hidronefrótica izquierda, por lo cual se considera a la nefropatía obstructiva como la responsable directa del cuadro clínico. Se coloca catéter doble-J izquierdo, sin embargo, ante la ausencia de mejoría clínica, el paciente requiere soporte con diálisis peritoneal aguda y eventualmente nefrectomía izquierda.

Durante su hospitalización, a la semana de la decomposición de la vía urinaria, el paciente desarrolla disnea, desaturación y hemoptisis, así como infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax (Figura), evolucionando rápidamente a una hemorragia alveolar difusa y un distrés respiratorio severo. Ante la sospecha de un síndrome pulmón-riñón, el paciente es trasladado a la unidad de cuidados intensivos para soporte ventilatorio, renal y terapia de aféresis. A pesar del manejo intensivo, el paciente desarrolla falla multiorgánica con relación a su distrés respiratorio severo y lesión renal, presentado un estado de *shock* distributivo con refractariedad al tratamiento vasopresor y soporte orgánico, falleciendo poco tiempo después de su traslado.

De forma póstuma, los anticuerpos anti-toplasma de neutrófilo (ANCA-c) finalmente se reportan positivos en títulos elevados, con un valor de anticuerpos antiproteína 3 (PR3) en 1:320, mientras que se encuentran ausentes los autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas mieloperoxidasa (MPO). Si bien no se obtienen muestras de tejidos para análisis anatomopatológico, dicho resultado sumado a la evolución clínica resulta compatible con el diagnóstico de granulomatosis con poliangitis.

Figura: Radiografía de tórax tras inicio de síntomas respiratorios.



DISCUSIÓN

Las vasculitis ANCA corresponden a entidades clínico-patológicas caracterizadas por intensa inflamación de los vasos sanguíneos de pequeño calibre, daño endotelial y lesión tisular. Típicamente, dichas patologías se presentan de forma severa y multisistémica, sin embargo, la enorme gama de manifestaciones clínicas implica una numerosa lista de diagnósticos diferenciales que el clínico debe considerar¹.

La prevalencia de afección urológica y del sistema colector es excepcional; series de casos de pacientes con diagnóstico de granulomatosis con poliangitis (GPA) indican compromiso urogenital en aproximadamente el 1-10% de los pacientes². Existen aproximadamente solo 20 casos reportados en la literatura sobre el compromiso ureteral con hidronefrosis que describen afección predominantemente en la pelvis renal y la región iliaca de los uréteres, no obstante, también se describieron otros con lesiones bilaterales o multinivel³. En la mayoría de los casos, la obstrucción corresponde a la inflamación granulomatosa en la pared ureteral o los tejidos blandos circundantes⁴.

El compromiso urológico tiende a formar parte de una enfermedad generalizada, asociando compromiso respiratorio, pulmonar y glomerulonefritis en un 90-100%, 80% y 45-60% de los casos respectivamente y, en aproximadamente el 12-18% de los reportes, las manifestaciones urológicas preceden el diagnóstico².

En el caso descrito previamente, el compromiso urológico representó uno de los componentes

de la enfermedad multisistémica en el paciente, sin embargo, por ser una manifestación inusual constituyó un distractor en el diagnóstico inicial del cuadro, el cual evolucionó a un síndrome pulmón-riñón con desenlace catastrófico.

CONCLUSIONES

La nefropatía obstructiva corresponde a una manifestación inusual de las vasculitis ANCA asociadas, con pocos casos reportados en la literatura. Debido al componente multisistémico de la enfermedad, es pertinente mantener un elevado índice de sospecha ante el compromiso multiorgánico de dicha entidad, considerando el riesgo del diagnóstico erróneo y el manejo subóptimo de la patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kitching AR, Anders H-J, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. Anca-associated vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers* 2020;6. doi:10.1038/s41572-020-0204-y.
2. Mejri R, Rhouma SB, Nouira Y. Bilateral staged ureteral stenosis secondary to Wegener's disease: a case report. *Journal of Clinical Images and Medical Case Reports* 2021;2. doi:10.52768/2766-7820/1454.
3. Lillaz J, Bernardini S, Algros M-P, Bittard H, Kleinclauss F. Wegener's granulomatosis: A rare cause of hydronephrosis. *Case Reports in Medicine* 2011;2011:1-3. doi:10.1155/2011/814794.
4. Umemoto A, Ikeuchi H, Hiromura K, Hamatani H, Sakurai N, Sakairi T, et al. Hydronephrosis caused by a relapse of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Modern Rheumatology* 2011;22:616-20. doi:10.1007/s10165-011-0554-0.

Casos clínicos

Exoftalmos bilateral por compromiso orbitario debido a enfermedad relacionada con IgG4

Bilateral exophthalmos due to orbital involvement due to IgG4-related disease

Pablo Finucci Curi¹, María Emilia Sattler¹, Marcos Roberto Matteoda²

RESUMEN

¹ Sección Reumatología, Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina
² Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Clínica Modelo, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Palabras clave: exoftalmos; IgG4; cabeza y cuello; órbita.

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) se caracteriza por el compromiso fibrótico e infiltrado linfoplasmocitario con predominio de células IgG4 en uno o varios órganos. El fenotipo limitado a la cabeza y el cuello abarca el compromiso de las glándulas lagrimales y salivares, enfermedad orbitaria, paquimeningitis, hipofisitis, tiroiditis, mastoiditis y compromiso de senos paranasales. Las manifestaciones orbitarias pueden incluir proptosis uni o bilateral, miopatía cicatrizal de los músculos extraoculares, inflamación orbitaria y dolor que pueden simular a la oftalmopatía de Graves. La enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 puede presentarse con compromiso de músculos extraoculares y de grasa orbitaria, y usualmente se confunde con afección orbitaria por enfermedad de Graves. Se presenta el caso de un varón de 58 años, con historia de exoftalmos bilateral de más de 15 años de evolución, en quien se arriba al diagnóstico de ER-IgG4 y cuya resonancia magnética de órbitas evidencia un patrón característico de compromiso de músculos extraoculares.

Revista Argentina de Reumatología
2023; Vol. 34 (40-42)

Contacto del autor: Pablo Finucci Curi
E-mail: pablofinu@hotmail.com
Fecha de trabajo recibido: 18/03/23
Fecha de trabajo aceptado: 10/04/23

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

Key words: exophthalmos; IgG4; head and neck; orbit.

ABSTRACT

IgG4-related disease (IgG4-ER) is characterized by fibrotic involvement and lymphoplasmacytic infiltrate with IgG4 cells predominance in one or several tissues. The head and neck phenotype includes lacrimal and salivary gland involvement, orbital disease, pachymeningitis, hypophysitis, thyroiditis, mastoiditis, and sinus involvement. Orbital manifestations may include unilateral or bilateral proptosis, extraocular muscles scarring, orbital inflammation, and pain that may mimic Graves' ophthalmopathy. IgG4-related ophthalmic disease may present with extraocular muscles and orbital fat involvement and is often confused with orbital Graves' disease. We present the case of a 58-year-old man, with a history of bilateral exophthalmos of more than 15 years, in whom the diagnosis of IgG4-ER was reached and whose orbits magnetic resonance showed a characteristic pattern of extraocular muscle involvement.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) se caracteriza por el compromiso fibrótico e infiltrado linfoplasmocitario con predominio de células IgG4 en uno o varios órganos¹. Actualmente se reconocen cuatro fenotipos clínicos: el pancreato hepato biliar, la fibrosis retroperitoneal con o sin aortitis, el fe-

notipo limitado a la cabeza y el cuello, y aquel con afección sistémica. El fenotipo limitado a la cabeza y el cuello abarca el compromiso de las glándulas lagrimales y salivares, enfermedad orbitaria, paquimeningitis, hipofisitis, tiroiditis, mastoiditis y compromiso de los senos paranasales². Las manifestaciones orbitarias pueden incluir proptosis uni o bilateral, miopatía cica-

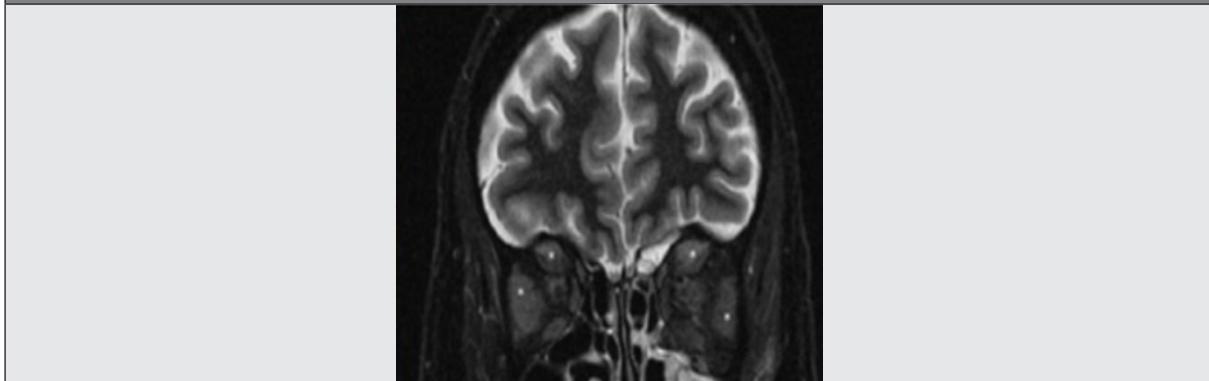
trizal de los músculos extraoculares, inflamación orbitaria y dolor que pueden simular a la oftalmopatía de Graves³.

Caso clínico

Paciente masculino, de 58 años, con historia de más de 15 años de evolución de exoftalmos asociado a parotidomegalia, ambos de compromiso bilateral. Durante el transcurso de su enfermedad fue evaluado en reiteradas ocasiones sin arribar al diagnóstico y al momento de la consulta se encontraba medicado de manera empírica con prednisona 10 mg/día. El examen clínico confirma la presencia de exoftalmos y parotidomegalia bilaterales, así como tumefacción de los párpados. El laboratorio revela valores normales de inmunoglobulinas, con aumento en el valor de IgG4 (164 mg/dl). El hemograma, la velocidad de sedimentación globular y las pruebas de función tiroidea resultan normales; los anticuerpos (ANA, anti ADN, anti-Ro, anti-La, antirreceptor de la TSH), negativos. La resonancia magnética (RM) de las órbitas evidencia aumento del espesor de los músculos extrínsecos del ojo de forma bilateral

a predominio de músculos rectos externos y superiores (Figura), y aumento del tamaño y señal heterogénea de ambas glándulas parótidas. La biopsia de la glándula parótida muestra un parénquima con intenso infiltrado linfoplasmocitario, con formación de folículos linfoides con centros germinales prominentes y fibrosis periductal, con 8 células plasmáticas IgG4 (+) por campo de alto poder y una relación IgG4+/células plasmáticas IgG+ >40%. El cuadro se asume como ER-IgG4 dado que el paciente reúne criterios de clasificación del *American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology* (ACR/EULAR 2019)⁴, ya que cumple el criterio de entrada por compromiso orbitario y de glándulas salivales; no posee criterios de exclusión y la sumatoria del puntaje de los criterios de inclusión es > a 20 por el compromiso bilateral de las glándulas parótidas, el valor elevado de IgG4 sérica y las características citadas en la biopsia. El paciente es tratado con metotrexato 15 mg semanales y descenso paulatino de corticoides, logrando importante disminución de la tumefacción parotídea y leve mejoría del exoftalmos.

Figura : Aumento del espesor de los músculos extrínsecos del ojo en forma bilateral a predominio en músculos rectos externos y superiores (asteriscos).



DISCUSIÓN

La enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 puede presentarse con compromiso de músculos extraoculares y de grasa orbitaria, y usualmente se confunde con afección orbitaria por enfermedad de Graves⁵, siendo esta última la enfermedad orbitaria más común que cursa con exoftalmos⁶. La ER-IgG4 debe considerarse cuando el compromiso orbitario se asocia a tumefacción glandular y los músculos rectos la-

terales son los más comprometidos, mientras que en la enfermedad de Graves el compromiso radica sobre todo en los músculos rectos medios e inferiores (los cuales están respetados en la ER-IgG4), y se puede asociar a engrosamiento del nervio óptico y destrucción del hueso adyacente⁵. Por otro lado, suele existir retracción palpebral y alteración en las pruebas de función tiroidea⁷. En la oftalmopatía por enfermedad de Graves eutiroidea, el nivel de anticuerpos con-

tra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid stimulating hormone*, TSH) está elevado, con función tiroidea normal³. Por su parte, múltiples estudios demostraron un aumento de la IgG4 sérica en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves comparados con pacientes eutiroideos. Los rasgos característicos en estos son: eosinofilia periférica, hipocogenicidad de la glándula tiroides, mayor prevalencia de compromiso orbitario y mejor respuesta al tratamiento antitiroideo con tendencia al desarrollo de hipotiroidismo⁸. En la ER-IgG4 menos frecuentemente se observa neuropatía óptica compresiva secundaria a efecto de masa por lesiones inflamatorias, que pueden resultar en pérdida de la visión. Los efectos de masa pueden ocurrir particularmente en pacientes con engrosamiento del nervio infraorbitario, lo cual se correlaciona significativamente con el aumento en los valores de IgG4 séricos³. Entre otros diagnósticos diferenciales de la ER-IgG4 con fenotipo de cabeza y cuello figuran la granulomatosis con poliangitis, sarcoidosis, malignidad e histiocitosis². Pacientes eutiroideos con exoftalmos y anticuerpos negativos contra el receptor de la TSH deben ser evaluados para ER-IgG4. Una vez diagnosticada, deben buscarse otras manifestaciones de la enfermedad y el seguimiento debe garantizarse de por vida³. El fenotipo de cabeza y cuello predomina en mujeres jóvenes con historia de atopía y los pacientes tienden a padecer una enfermedad más fibrótica, rebelde al tratamiento y con altas dosis acumuladas de corticoides. Es importante mencionar que los nuevos criterios de clasificación del ACR/EULAR 2019⁴ demostraron una excelente sensibilidad y especificidad (85,5% sensibilidad y 99,2% especificidad, logradas con el mejor umbral alcanzado de 20 puntos) para el diagnóstico con muy pocos falsos positivos. Se destacan porque no es mandatorio contar con biopsia o valores elevados de IgG4 sérica para arribar al diagnóstico y por ser uno de los primeros criterios de clasificación en Reumatología que posee criterios absolutos de exclusión basados en aspectos clínicos, serológicos, imagenológicos y patológicos, lo cual es particular-

mente útil para excluir patologías simuladoras de la ER-IgG4.

El tratamiento de la ER-IgG4 es individualizado y se basa en corticoides con o sin rituximab para la inducción, seguido de terapia de mantenimiento con fármacos de acción mediata, para lo cual se ha usado metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, leflunomida y ciclosporina⁹.

CONCLUSIONES

Aquellos pacientes con exoftalmos que presentan función tiroidea normal, anticuerpos negativos contra el receptor de la TSH, y que no presenten otra causa evidente, deben ser evaluados para ER-IgG4. Confirmado el diagnóstico, es mandatorio el estudio para descartar otras manifestaciones de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA. IgG4-related disease: a concise review of the current literature. *Reumatol Clin* 2017; 13:160-166. doi: 10.1016/j.reuma.2016.05.009.
2. Martín-Nares E, et al. IgG4-related disease: mimickers and diagnostic pitfalls. *J Clin Rheumatol* 2022; 28:e596-e604. doi: 10.1097/RHU.0000000000001787.
3. Erdei A, Steiber Z, Molnar C, et al. Exophthalmos in a young woman with no Graves' disease. A case report of IgG4-related orbitopathy. *BMC Ophthalmol* 2018;18(5). doi: 10.1186/s12886-018-0672-y.
4. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31793250.
5. Martín-Nares E, et al. Distinctive imaging features between IgG4-related ophthalmic disease and Graves' orbitopathy: a comparative study. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (Suppl 10).
6. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(12):724-34. doi: 10.1038/nrendo.2013.193.
7. Tooley AA, Salomao DR, et al. Distinguishing IgG4-related ophthalmic disease from Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2019;35(2):170-176. doi: 10.1097/IOP.0000000000001201.
8. Olejarz M, Szczepanek-Parulska E, Dadej D, et al. IgG4 as a biomarker in Graves' orbitopathy. *Mediators Inflamm* 2021;5590471. doi: 10.1155/2021/5590471.
9. Lanzillota M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease *BMJ* 2020;369:m1067 doi:10.1136/bmj.m1067.

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

