

*Revista Argentina de*

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 35 • Volumen 35 • Nº 4 • Octubre-diciembre de 2024 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



• **EDITORIAL**

¿Es posible la indexación en PubMed?

• **CARTA AL EDITOR**

El reto en el proceso de la producción científica. Opinión de los socios de la Sociedad Argentina de Reumatología

• **ARTÍCULOS ORIGINALES**

La etnia caucásica y la fibromialgia se asocian con el desarrollo de Long-COVID en pacientes con enfermedades reumáticas e infección por SARS-CoV-2. Datos del registro SAR-COVID

Impacto de la obesidad en la actividad de la enfermedad en pacientes con espondiloartritis axial según el género

Fatiga en pacientes con espondiloartritis: datos en un centro de atención terciaria en Brasil

## Comité Editorial de la Revista Argentina de Reumatología

### Equipo editorial SAR

#### Editor Jefe:

Darío Scublinsky: MD, PhD, MSc, Prof., Universidad de Buenos Aires. Hospital Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Editores Asociados:

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

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

#### Editora de Sección:

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

#### Asistentes de Indexación:

Gabriela Tielas: Bibliotecaria, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Micaela Vicente, Médica

### 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

Marcela Álvarez

Cecilia Asnal

Nora Aste

Diego Baenas

Rocío Barrios

Cecilia Battaglia

Alejandro Benitez

Ana María Beron

Andrea Braillard-Poccard

Eleonora Bresan

Alejandro Brigante

Emilio Buschiazzo

Sergio Carbia

Horacio Matías Castro

Javier Cavallasca

Santiago Catalán Pellet

Tomás Cazenave

Vanesa Cervetto

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Juan Enghelmayer

Graciela Espada

Mariana Fabi

Maximiliano Fenucci

Lucila García

María Marcela García

Marina García Carrasco

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Ramiro Gómez

Julio Got

Oscar Gut

Pía Izaguirre

Hugo Laborde

María José López Meiller

Sebastián Magri

Verónica Malah

María del Rosario Maliandi

Nicolás Marín

José Martínez

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Sebastián Moyano

Sebastián Muñoz

Sofía Palmero

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Francisco Paulin

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Natalia Perrotta

María Milena Pertuz

Rebolledo

Luisa Plantalech

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Ariana Ringer

Carla Saucedo

Valeria Scaglioni

Moisés Schapira

Marina Scolnik

Evelyn Soto

Edson Vellozo

Belén Virasoro

Marcela Young

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 35 • Volumen 35 • Nº 4 • Octubre-diciembre de 2024

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



Sociedad Argentina  
de Reumatología

## 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 Nº: RL-2023-67258517.

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 y Directorio 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); en Google Académico; en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona; en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); en la base de datos Scopus (Elsevier) y en la base de datos Chemical Abstracts Service (CAS) de la American Chemical Society. La Revista Argentina de Reumatología y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.



### Periodicidad:

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

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

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

### Edita:

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

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

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

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

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



Año 35 • Volumen 35 • Nº 4 • Octubre-diciembre de 2024 • 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:

Dr. Guillermo Berbotto

### Vicepresidente:

Dr. Gustavo Casado

### Presidente Anterior:

Dra. María Celina De La Vega

### Secretario:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

### Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

### Tesorero:

Dr. Javier Rosa

### Protesorero:

Dra. Cecilia Asnal

### Vocales Titulares:

Dr. Maximiliano  
Machado Escobar

Dra. Vanesa Cosentino

Dra. Anastasia Secco

Dr. EdsonVELOZO

### Vocales suplentes:

Dr. Emilio Buschiazzo

Dra. Fabiana Montoya

### Comisión Revisora de Cuentas Titulares:

Dr. Juan Quintero

Dra. María Soledad

Gálvez Elquin

### Suplentes:

Dr. David Navarta

### Representantes de Filiales:

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

Dra. Fabiana Montoya

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

Dra. María Soledad  
Gálvez Elquin

*Sociedad de Reumatología  
de Cuyo:*

Dr. David Navarta

*Sociedad de Reumatología  
de Tucumán:*

Dr. Maximiliano  
Machado Escobar

*Sociedad de Reumatología  
del Sur:*

Dr. Juan Quintero

*Asociación de Reumatología  
de Santa Fe:*

Dr. Juan Carlos Raggio

*Asociación de Reumatología  
de Córdoba:*

Dra. Paula Alba

*Asociación de Reumatología  
del Noreste:*

Dr. EdsonVELOZO

*Sociedad Salto Jujena  
de Reumatología:*

Dr. Emilio Buschiazzo

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

Dr. José Luis Velazco Zamora

### Directores de Unidades

*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

## Sociedad Argentina de Reumatología

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

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

## Sumario

### EDITORIAL

- **¿Es posible la indexación en PubMed?**  
*Darío Scublinsky* ..... 77

### CARTA AL EDITOR

- **El reto en el proceso de la producción científica. Opinión de los socios de la Sociedad Argentina de Reumatología**  
*Rosana Quintana, Carolina Isnardi, Guillermo Pons-Estel* ..... 79

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- **La etnia caucásica y la fibromialgia se asocian con el desarrollo de Long-COVID en pacientes con enfermedades reumáticas e infección por SARS-CoV-2. Datos del registro SAR-COVID**  
*Carolina Ayelen Isnardi, Micaela Cosatti, Carlos González Gómez, María Agustina Alfaro, Belén María Virasoro, Gimena Gómez, María Eugenia D' Angelo, Verónica Saurit, Ingrid Petkovic, Rosana Quintana, Yohana Tissera, Guillermo Berbotto, María Jezabel Haye Salinas, Sofía Ornella, Mariana Pera, Álvaro Andrés Reyes Torres, Roberto Miguel Báez, Dora Pereira, Gelsomina Alle, Vanessa Castro Coello, Paula Alba, Karina Cogo, Carla Gimena Alonso, Carla Gobbi, Josefina Gallino Yanzi, María Julieta Gamba, Romina Nieto, Edson Velozo, Romina Tanten, María de los Ángeles Correa, Guillermo Pons-Estel, Cecilia Pisoni* ..... 81
- **Impacto de la obesidad en la actividad de la enfermedad en pacientes con espondiloartritis axial según el sexo**  
*Ana Luiza Shiomi, Anna Heloisa Tavares, Renato Nishihara, Rebeca Rebouças Pereira, Thelma Skare* ..... 93
- **Fatiga en pacientes con espondiloartritis: datos en un centro de atención terciaria en Brasil**  
*Thelma Larocca Skare, Milena Weber Schiller, Thayná Siqueira Lipiensi, Ana Paula Beckhauser, Juliana Simioni, Renato Nishihara* ..... 102

## Summary

### EDITORIAL

- **Is indexing in PubMed possible?**  
*Darío Scublinsky* ..... 77

### LETTER TO THE EDITOR

- **The challenge in the process of scientific production. Opinion of the members of the Argentine Society of Rheumatology**  
*Rosana Quintana, Carolina Isnardi, Guillermo Pons-Estel* ..... 79

### ORIGINAL ARTICLES

- **Caucasian ethnicity and fibromyalgia are associated with the development of Long-COVID in patients with rheumatic diseases and SARS-CoV-2 infection. Data from the SAR-COVID registry**  
*Carolina Ayelen Isnardi, Micaela Cosatti, Carlos González Gómez, María Agustina Alfaro, Belén María Virasoro, Gimena Gómez, María Eugenia D' Angelo, Verónica Saurit, Ingrid Petkovic, Rosana Quintana, Yohana Tissera, Guillermo Berbotto, María Jezabel Haye Salinas, Sofía Ornella, Mariana Pera, Álvaro Andrés Reyes Torres, Roberto Miguel Báez, Dora Pereira, Gelsomina Alle, Vanessa Castro Coello, Paula Alba, Karina Cogo, Carla Gimena Alonso, Carla Gobbi, Josefina Gallino Yanzi, María Julieta Gamba, Romina Nieto, Edson Velozo, Romina Tanten, María de los Ángeles Correa, Guillermo Pons-Estel, Cecilia Pisoni* ..... 81
- **Gender-driven impact of obesity on disease activity in axial spondyloarthritis patients**  
*Ana Luiza Shiomi, Anna Heloisa Tavares, Renato Nishihara, Rebeca Rebouças Pereira, Thelma Skare* ..... 93
- **Fatigue in patients with spondyloarthritis: data from a tertiary care center in Brazil**  
*Thelma Larocca Skare, Milena Weber Schiller, Thayná Siqueira Lipiensi, Ana Paula Beckhauser, Juliana Simioni, Renato Nishihara* ..... 102

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

## Editorial

### ¿Es posible la indexación en PubMed?

#### *Is indexing in PubMed possible?*

La Revista Argentina de Reumatología (RAR), nuestra publicación institucional, ha sido durante los últimos 25 años un ícono de los trabajos científicos de producción nacional. Publica 4 números al año, las guías de práctica clínica de nuestra especialidad, el libro de resúmenes del Congreso Argentino, y en varias ocasiones ha colaborado con otras publicaciones y/o eventos internacionales, todo esto en forma gratuita para los autores y de acceso abierto para los lectores.

El plan estratégico de la RAR -elaborado a partir de 2018, y actualizado y potenciado en 2020, 2022 y 2024- ha sido la referencia que guió la evolución de nuestra publicación en estos años. Se fijaron metas y objetivos para aspirar a la incorporación en bases de datos internacionales de calidad, dentro de las cuales en varias se pudo ingresar, hecho meritorio para una Revista de habla hispana y sin una editorial internacional por detrás.

En estos años se inició un camino de estandarización de la Revista a fin de aplicar en indexaciones internacionales. Primero, fue en SciELO, el portal científico de Latinoamérica. Luego, se siguió con otras indexaciones y se logró la inclusión en el prestigioso Directorio de Publicaciones Abiertas (DOAJ). Con esto, gran parte de nuestro objetivo antes mencionado fue cumplido.

En paralelo, hace 4 años se evaluó la posibilidad de aplicar al portal central de Estados Unidos: PubMed/PMC/Medline. Para ello, se comenzó a trabajar en ese camino, a sabiendas de que esta indexación en los tiempos que corren es mucho más dificultosa que hace 10 o 20 años. Por un lado, se profesionalizó el equipo editorial de la SAR, se comenzaron los registros de

los códigos identificadores digitales (DOI) en forma sistemática y ordenada, se incorporó la última versión del *Open Journals System* (OJS) como herramienta de edición y manejo de la información, y se modificó completamente el reglamento de publicación. Luego siguieron los cambios editoriales más profundos para lograr la adaptación a los requerimientos internacionales, se amplió la nómina de revisores y en el Comité Editorial se sumaron referentes mundiales de la especialidad, se sistematizó el flujo editorial y se incorporó una editora médica específicamente para ayudar a autores noveles o con menores recursos para mejorar sus trabajos. El trabajo del equipo editorial y de los revisores fue cada vez más riguroso, aún a nuestro pesar de tener que rechazar trabajos de autores de primer nivel en algunas ocasiones.

Por un lado, se desarrolló trabajosamente una nueva página web compatible con la plataforma de publicaciones abiertas: una página dinámica y versátil, que invita a recorrerla y a publicar. Por otro lado, la actualización en normas éticas internacionales, así como la incorporación de elementos más tecnológicos para la evaluación de plagio y el avance frente a la utilización de la inteligencia artificial en la elaboración de *papers*.

### ¿Por qué indexar?

Indexar es registrar y ordenar datos e informaciones para realizar búsquedas precisas. Las publicaciones que están indexadas son visualizadas y los colegas pueden tenerlas en cuenta. El hecho de que una revista esté indexada es uno de los parámetros de calidad de una publicación científica.



Nuestra Revista se encuentra actualmente incluida en ocho buscadores y está dentro de nuestra expectativa también indexar en PubMed, quizás el principal buscador del mundo actualmente. Pero... ¿eso es posible?

### **PubMed sí, PubMed no**

PubMed Central (PMC) es el archivo digital gratuito de literatura de revistas biomédicas y de ciencias biológicas del *National Institutes of Health* (NIH) de EE. UU. El acceso a PubMed/PMC/ Medline en los últimos años se ha complejizado y solo un 12% de las publicaciones que aplica a este indexador tiene resultados favorables (fuente: PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). La evaluación de parte de PubMed suele ser en forma secuencial y las publicaciones que son aceptadas lo hacen luego de pasar por varias etapas.

Si bien no nos podemos comparar con las principales publicaciones del mundo, hoy en día es innegable la calidad de los trabajos publicados en nuestra Revista. La mayor parte de las publicaciones que actualmente accede a PubMed lo hace de la mano de grandes editoriales. El costo de dichos servicios excede ampliamente las posibilidades presupuestarias de nuestra Revista, así como de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) en su conjunto, por ello hemos tomado un camino propio, esforzado, de mayor aprendizaje y con mayores riesgos. Hemos aplicado a PubMed con una editorial muy respetable en el ámbito local, con una publicación en castellano y con el título histórico de la Revista (se debatió un cambio de título para hacerlo "más indexable" en las últimas dos comisiones directivas, se analizaron los pros y los contras de unas y otras opciones, y se concluyó que más allá de las desventajas de tener un nombre identificable a un país [Revista "Argentina" de Reumatología], adoptar un nuevo nombre nos hubiera llevado a un punto cero en la trayectoria de la Revista).

Con todos estos elementos a favor y en contra hemos aplicado a PubMed. Este equipo editorial agradece profundamente el apoyo irres-

tricto de las últimas comisiones directivas y de los presidentes de la SAR, quienes han dado lo mejor para llevar adelante este proyecto con los recursos disponibles. También a la Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR) y a los Grupos de estudio de la Sociedad que han ayudado al crecimiento de nuestra publicación. Un reconocimiento especial merecen los referentes de la especialidad que han apoyado este proyecto desde el principio, desde el lugar de autores, de editores asociados o desde el comité editorial. También a los profesionales de la Editorial Lugones por la ayuda y la paciencia que nos tienen cuando les pedimos cambios o chequear cantidad de veces el mismo texto.

Finalmente, un especial agradecimiento a la última -y vigente- Comisión Directiva y a su Presidente, por el impulso para que podamos llevar adelante este proyecto desafiante en un contexto complejo, con bajos recursos, pero con una voluntad inquebrantable. Por último, un reconocimiento especial a quienes son el *core* de la Revista: los autores, que sin ellos nada de esto sería posible.

Es nuestra expectativa contar con esta nueva indexación. Sabemos que es un gran desafío, que las estadísticas y los contextos antes mencionados no cuentan a nuestro favor, pero mantendremos firme nuestro trabajo y esperanza. Si esto es posible, la Revista tendrá una nueva recertificación de calidad y de acceso para los autores. En caso de que esta indexación no sea posible en este momento, deberemos reajustar procesos en base al *feedback* de PubMed, con una nueva fecha de aplicación en 2026, y se seguirá adelante con los valores y el ímpetu de estos años.

Desde el equipo editorial de la Revista Argentina de Reumatología, les deseamos un excelente 2025 a todos los que hacen posible esta publicación.

**Dr. Darío Scublinsky**

*Editor en Jefe*

*Revista Argentina de Reumatología*

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

## Carta al editor

### El reto en el proceso de la producción científica. Opinión de los socios de la Sociedad Argentina de Reumatología

#### *The challenge in the process of scientific production. Opinion of the members of the Argentine Society of Rheumatology*

Rosana Quintana, Carolina Isnardi, Guillermo Pons-Estel

Unidad de Investigación de la  
Sociedad Argentina de Reumatología  
(UNISAR)

Revista Argentina de Reumatología  
2024; Vol. 35 (79-80)

**Contacto de la autora:** Rosana Quintana  
E-mail: rosanaquintana@gmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 10/9/2024  
Fecha de trabajo aceptado: 30/9/2024  
**Conflictos de interés:** los autores  
declaran que no presentan conflictos de  
interés.

Señor Editor de la Revista Argentina de Reumatología:

El propósito de esta carta es exponer los hallazgos más relevantes de un trabajo de investigación llevado a cabo por la Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR) en el marco del último Congreso de nuestra Sociedad realizado en la ciudad de Rosario en octubre de 2024.

Si bien los espacios formativos en metodología de la investigación son cada vez más frecuentes, hay un grupo de profesionales que desea profundizar sus conocimientos y aplicarlos en la realización de trabajos de investigación y posterior publicación. Las limitaciones en dicho proceso son muchas, entre ellas: la falta de tiempo disponible, la falta de recursos humanos y logísticos, la carga asistencial y, sobre todo, los aspectos económicos<sup>1-3</sup>.

El objetivo de nuestra investigación fue describir la realidad de los socios en relación con el proceso de producción científica y sus limitaciones. Se envió una encuesta a los socios a través de una plataforma en línea, anónima, con preguntas estructuradas. Se distribuyó por los canales formales de comunicación durante 8 semanas. Los principales hallazgos fueron: 1) solo 105 de 1212 socios registrados en nuestro sistema respondieron la encuesta, representando menos del 10%, con una edad media de 46,4 años (DE 9,8); 2) el 81,4% tenía como máximo grado académico una maestría y el 6,8% un doctorado; 3) el 74% había tenido entrenamiento formal en metodología de la investigación y el 60% investigaba como parte de un grupo de estudio de la SAR (GESAR); 4) el 65% no recibe remuneración por su producción científica; 5) el 65% requiere de soporte metodológico y ha utilizado los recursos de la UNISAR; 6) el 70% necesita de una corrección de estilo cuando la publicación es en inglés y el 32% refirió utilizar in-



teligencia artificial para sus producciones científicas. Por último, las principales limitaciones descritas para la producción científica fueron la falta de recursos económicos y de mentores o tutores que guíen el proceso.

Podemos vislumbrar que aquellos colegas que respondieron la encuesta corresponden a un subgrupo de miembros con experiencia en el tema, con más años de trayectoria y más recursos para llevar a cabo el proceso de investigación. Un punto de relevancia ha sido que la mayoría tiene la posibilidad de desarrollarse como investigador dentro de un GESAR, lo cual reafirma la importancia de estos espacios para los socios. Otro dato sobre el cual debemos prestar atención es que más allá de las limitaciones conocidas, la falta de tutor ha sido una de las más frecuentemente destacada. En este contexto, deberíamos trabajar como Sociedad para mejorar no solo los recursos en el apoyo metodológico y estadístico, sino también en la

creación de un grupo de mentores o tutores que pueda acompañar en el proceso a la gente con menos experiencia.

Por lo expuesto, creemos necesario reforzar el rol de nuestra Sociedad en el apoyo constante para el crecimiento de los socios, fomentando espacios que propicien el proceso de la producción científica y motivando a los jóvenes con el apoyo de mentores o tutores.

### **Agradecimientos**

A los socios de la Sociedad Argentina de Reumatología por la participación y a la Dra. Karen Roberts por el apoyo en el análisis de los datos.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bobenrieth MA. Mitos y realidades en torno a la publicación científica. *Med Clin (Barc)* 2000;114(3):339-341.
2. Cruz E. La importancia de publicar en revistas biomédicas. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2001;15(5):149-150.
3. Avila D, Avila DJ. Perspectivas globales de las publicaciones médicas latinoamericanas. *CIMEL* 2002;7(1):22 -24.

## Artículo original

### La etnia caucásica y la fibromialgia se asocian con el desarrollo de Long-COVID en pacientes con enfermedades reumáticas e infección por SARS-CoV-2.

#### Datos del registro SAR-COVID

#### *Caucasian ethnicity and fibromyalgia are associated with the development of Long-COVID in patients with rheumatic diseases and SARS-CoV-2 infection.*

#### *Data from the SAR-COVID registry*

Carolina Ayelen Isnardi<sup>1</sup>, Micaela Cosatti<sup>2,3\*</sup>, Carlos González Gómez<sup>2,3</sup>, María Agustina Alfaro<sup>1</sup>, Belén María Virasoro<sup>1</sup>, Gimena Gómez<sup>1</sup>, María Eugenia D' Angelo<sup>2,4</sup>, Verónica Saurit<sup>2,5</sup>, Ingrid Petkovic<sup>2,6</sup>, Rosana Quintana<sup>2,7</sup>, Yohana Tissera<sup>2,8,9</sup>, Guillermo Berbotto<sup>2,10</sup>, María Jezabel Haye Salinas<sup>2,11</sup>, Sofía Ornella<sup>2,12</sup>, Mariana Pera<sup>2,13</sup>, Álvaro Andrés Reyes Torres<sup>2,14</sup>, Roberto Miguel Báez<sup>2,15</sup>, Dora Pereira<sup>2,16</sup>, Gelsomina Alle<sup>2,14</sup>, Vanessa Castro Coello<sup>2,17</sup>, Paula Alba<sup>2,9,18</sup>, Karina Cogo<sup>2,19</sup>, Carla Gimena Alonso<sup>2,9</sup>, Carla Gobbi<sup>2,20</sup>, Josefina Gallino Yanzi<sup>2,21</sup>, María Julieta Gamba<sup>2,22</sup>, Romina Nieto<sup>2,7</sup>, Edson Veloza<sup>2,23</sup>, Romina Tanten<sup>2,14</sup>, María de los Ángeles Correa<sup>2,24</sup>, Guillermo Javier Pons-Estel<sup>1</sup>, Cecilia Pisoni<sup>2,3</sup>; investigadores del registro SAR-COVID.

## RESUMEN

**Introducción:** la persistencia de síntomas luego de la infección por SARS-CoV-2 es una complicación relevante.

**Objetivos:** describir la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas (ER), y evaluar la frecuencia y las características del síndrome Long-COVID (SLC).

**Materiales y métodos:** estudio observacional, prospectivo, realizado con pacientes con ER e infección confirmada por SARS-CoV-2, entre agosto de 2020 y junio de 2023. El SLC se definió como síntomas persistentes >28 días.

**Resultados:** se incluyeron 2707 pacientes; el 94% presentó COVID-19 sintomática aguda. Fallecieron 109 (4,0%) pacientes durante la fase aguda y 512 (18,9%) desarrollaron SLC. Los síntomas más frecuentes en este grupo fueron fatiga y disnea. En el análisis multivariado, la fibromialgia (OR 2.48, IC 95% 1,62-3,78), recibir tratamiento para la COVID-19 aguda (OR 1.55, IC 1,19-2,00) e ingreso a unidad cerrada (OR 1.55, IC 1,04-2,30) se asociaron con mayor riesgo de SLC, mientras que la etnia mestiza mostró un efecto protector (OR 0.74, IC 95% 0,59-0,92).

**Conclusiones:** en pacientes con ER, 2 de cada 10 tuvieron SLC. El diagnóstico previo de fibromialgia y la mayor severidad de la COVID aguda se asociaron con mayores probabilidades de desarrollar esta condición, mientras que la etnia mestiza presentó un efecto contrario.

- <sup>1</sup> Sociedad Argentina de Reumatología, Unidad de Investigación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>2</sup> Investigador/a del registro SAR-COVID, Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>3</sup> Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>4</sup> Sanatorio Parque, Córdoba, Argentina
- <sup>5</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
- <sup>6</sup> Sanatorio Petkovic, Tunuyán, Mendoza, Argentina
- <sup>7</sup> Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR), Grupo Oroño, Rosario, Argentina
- <sup>8</sup> Instituto Médico Strusberg, Córdoba, Argentina
- <sup>9</sup> Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
- <sup>10</sup> Sociedad Argentina de Reumatología, Presidente, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>11</sup> Reumatología CEMMA, Universidad Nacional de La Rioja, Argentina
- <sup>12</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos "San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

- <sup>13</sup> Unidad de Reumatología, Hospital Centro de Salud "Z. Santillán", Tucumán, Argentina
- <sup>14</sup> Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>15</sup> Hospital Francisco López Lima, General Roca, Río Negro, Argentina
- <sup>16</sup> Raquis, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>17</sup> Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- <sup>18</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina
- <sup>19</sup> Sección Reumatología, HIGA Luis Güemes, Haedo, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>20</sup> Cátedra de Clínica Médica I, Hospital Córdoba, FCM, UNC, Córdoba, Argentina
- <sup>21</sup> Área de Reumatología, Hospital "Angela I. de Llano", Corrientes, Argentina
- <sup>22</sup> Reumatología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- <sup>23</sup> Sanatorio Adventista del Plata, Libertador San Martín, Entre Ríos, Argentina
- <sup>24</sup> Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- \*Autoras principales

**Palabras clave:** COVID-19; Long-COVID; infecciones; enfermedades reumáticas.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (81-92)

**Contacto de la autora:** Carolina Isnardi  
E-mail: carolina.isnardi@gmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 13/11/2024  
Fecha de trabajo aceptado: 30/12/2024

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

**Key words:** COVID-19; Long-COVID; infections; rheumatic diseases.

## ABSTRACT

**Introduction:** the persistence of symptoms following SARS-CoV-2 infection is a significant complication.

**Objectives:** to describe the course of SARS-CoV-2 infection in patients with rheumatic diseases (RD) and to evaluate the frequency and characteristics of Long-COVID syndrome (LCS).

**Materials and methods:** observational, prospective study including patients with RD and confirmed SARS-CoV-2 infection between August 2020 and June 2023. LCS was defined as symptom persistence for >28 days.

**Results:** a total of 2707 patients were included; 94% had symptomatic acute COVID-19. During the acute phase, 109 patients (4.0%) died; 512 (18.9%) developed LCS. The most frequent symptoms in the LCS group were fatigue and dyspnea. In the multivariate analysis, fibromyalgia (OR 2.48, 95% CI 1.62-3.78), receiving treatment for acute COVID-19 (OR 1.55, 95% CI 1.19-2.00), and admission to an intensive care unit (OR 1.55, 95% CI 1.04-2.30) were associated with a higher risk of developing LCS, whereas mestizo ethnicity had a protective effect (OR 0.74, 95% CI 0.59-0.92).

**Conclusions:** in patients with RD, 2 out of 10 developed LCS. A prior diagnosis of fibromyalgia and greater acute COVID-19 severity were associated with higher odds of LCS, while mestizo ethnicity showed the contrary effect.

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19 prolongada, también conocida como secuelas de la infección por SARS-CoV-2, hace referencia a una variedad de síntomas persistentes que experimentan las personas, incluso después de recuperarse de la fase aguda de la COVID-19. Se estima que 65 millones de personas en todo el mundo padecen COVID prolongada, y potencialmente más, debido a casos no reportados. Las tasas de incidencia varían del 10-30% en casos no hospitalizados, 50-70% en pacientes que requirieron hospitalización y 10-12% en casos de personas previamente vacunadas. La COVID prolongada afecta a personas de todas las edades y severidades de la infección aguda, ocurriendo la mayoría de los casos en pacientes entre los 36 y 50 años<sup>1-5</sup>.

Los síntomas predominantemente reportados en pacientes con COVID prolongada incluyen fatiga, disnea, disfunción cognitiva, cefalea, dolor y síntomas musculoesqueléticos, seguidos en menor frecuencia por pérdida de la memoria, palpitaciones, dificultades para concentrarse y alteraciones gastrointestinales<sup>1,6</sup>. Estos síntomas, que pueden durar semanas o incluso meses, se han reportado en una proporción significativa de sobrevivientes de COVID-19, y pueden tener un profundo impacto en su bienestar general y calidad de vida, especialmente en aquellas con enfermedades reumáticas (ER) subyacentes. Es importante tener en cuenta que los síntomas de COVID prolongada pueden fluctuar o mejorar y luego recaer con el tiempo, lo que hace que sea un desafío manejar esta condición<sup>6</sup>.

Se han descrito diversos mecanismos que podrían explicar la presencia de COVID prolongada en pacientes con ER incluyendo persistencia viral, inflamación crónica de bajo grado, producción duradera de autoanticuerpos, complicaciones vasculares y daño tisular permanente<sup>7</sup>. Su prevalencia en esta población varía se-

gún los estudios, encontrándose entre un 10 y 30% aproximadamente. Actualmente existen datos contradictorios respecto de la prevalencia y las características de la COVID prolongada en pacientes con ER en relación con la población general. Mientras que algunos autores sugieren que esta condición es más frecuente y severa en sujetos con enfermedades inmunomediadas, otros concluyen que la susceptibilidad a la COVID prolongada es similar en ambos grupos. Factores como la gravedad de la infección inicial influyen en el desarrollo de la COVID prolongada, y la presencia de síntomas persistentes en pacientes reumáticos puede verse influenciada por los síntomas relacionados con su enfermedad de base<sup>8-10</sup>. Los datos actualmente disponibles son escasos, lo que enfatiza la necesidad de realizar más investigaciones en este campo.

En este contexto, y destacando la importancia de contar con datos locales para mejorar el manejo de estos pacientes, la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) desarrolló un registro nacional de COVID-19 en pacientes con ER (SAR-COVID). Particularmente, el objetivo de este estudio fue describir la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con ER, y evaluar la frecuencia y las características de la COVID prolongada en esta población.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y población

Estudio observacional, longitudinal prospectivo, originado a partir de los datos del registro SAR-COVID<sup>11,12</sup> (el cual es de carácter nacional), en el que participaron investigadores de todas las provincias argentinas. Se incluyeron pacientes de al menos 18 años de edad, con ER e infección por SARS-CoV-2 confirmada a través de la detección del genoma viral mediante reacción en cadena de polimerasa-transcripción inversa (RT-PCR) o serologías positivas, independientemente de la presencia de síntomas. El diagnóstico se llevó a cabo de manera local en cada uno de los centros. Para este análisis se utilizaron los datos recolectados de junio de 2020 a agosto de 2023. Se consideraron datos de la visita basal y de seguimiento realizada 12 +/-3 meses posteriores.

Se excluyeron los pacientes que expresaron su deseo de no participar en el estudio y aquellos cuyos datos eran incorrectos o estaban incompletos y, por lo tanto, no era posible categorizar la duración de los síntomas de la COVID-19.

### VARIABLES DEL ESTUDIO

Los datos se recolectaron a través de una base de datos electrónica (ARTHROS-Web), de manera telefónica, consulta médica virtual, entrevista presencial o por revisión de historias clínicas, según disponibilidad. Se consignaron datos sociodemográficos (edad, sexo, etnia, residencia, nivel socioeconómico [escala de Graffar]<sup>13</sup>, educación, cobertura médica), comorbilidades, ER de base y su tratamiento previo a la intercurencia infectológica.

Con respecto a la infección por SARS-CoV-2, se registraron fecha, lugar y método de diagnóstico, características clínicas y de laboratorio, tratamientos recibidos, complicaciones, requerimientos e intervenciones médicas (hospitalización, admisión a unidad de cuidados intensivos, oxigenoterapia y sus formas) y su evolución.

Se utilizaron los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>14</sup>, del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>15</sup> y del Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>16</sup> para definir la longitud de la infección por SARS-CoV-2: infección aguda, signos y síntomas de COVID-19 de hasta 4 semanas de duración; COVID-19 sintomática persistente (ASP): signos y síntomas durante 4 a 12 semanas; síndrome pos-COVID (SPC): signos y síntomas de COVID-19 durante más de 12 semanas; síndrome Long-COVID (SLC): agrupa los períodos ASP y SPC (mayor a 4 semanas).

La duración de los síntomas se calculó como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de su resolución documentada en la visita basal y/o de seguimiento. De acuerdo a este valor, los pacientes se clasificaron en los respectivos grupos mencionados. Asimismo, si presentaban síntomas persistentes al momento de la carga de la visita basal y habían pasado 28 días o más entre la fecha de inicio de los síntomas y dicha fecha, se los incluían dentro del grupo que presentó SLC. La severidad de la infección aguda se estableció mediante la escala ordinal de la OMS (EO-OMS)<sup>17</sup>.

### Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por un comité de ética independiente (Comité de Ética Dr. Claude Bernard - SARCOVID.20200526.16.PI, 8 de junio de 2020) y se llevó a cabo en concordancia con las guías de Buenas Prácticas Clínicas, el Con-



sejo 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 fueron tratados según la normativa de la ley nacional de Protección de datos personales (Ley 25.326). Este estudio se encuentra registrado en *Clinical Trials* bajo el número de identificación NCT04568421.

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. Las variables continuas se expresaron en medianas y rango intercuartílico (RIC) o bien como medias con su correspondiente desvío estándar (DE) según correspondiera, y las categóricas en frecuencia y porcentaje.

Con el fin de caracterizar mejor los síntomas persistentes y las características de los pacientes que desarrollaron SLC, se excluyeron del análisis a aquellos que fallecieron durante el curso de la COVID-19. La asociación entre las diferentes variables sociodemográficas y clínicas y el desarrollo del SLC se estableció mediante la prueba de chi-cuadrado o test exacto de Fisher o prueba T de Student o U de Mann-Whitney, según corresponda. En caso de variables independientes con más de una categoría, se definió a aquella con mayor frecuencia como de referencia y las demás se compararon con la primera. Todas las variables con un valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariado, y aquellas que a criterio del investigador fueran consideradas de relevancia, se incluyeron en un modelo predictivo de regresión logística múltiple, utilizando el desarrollo del SLC como variable dependiente.

Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado de significancia estadística. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa R, versión 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, USA).

### RESULTADOS

Un total de 143 investigadores de todas las provincias argentinas participaron del estudio. Se incluyeron 2707 pacientes, 81,7% de sexo femenino, con una edad media de 51,4 años (DE 15,5). Las ER más frecuentes fueron artritis reumatoide (40,6%) y lupus eritematoso sistémico (16,4%). Cerca de la mitad (48,7%) era de etnia

caucásica y la mayoría tenía cobertura de salud privada y/u obra social (77,6%). Al momento de la infección, la mayoría (78,6%) de los pacientes presentaba una ER en remisión o con baja actividad, un tercio recibía glucocorticoides, 9,5% inmunosupresores y 22,3% agentes biológicos o pequeñas moléculas (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes presentó síntomas (94,7%) durante la infección aguda, siendo los más frecuentes: fiebre (54,7%), tos (41,2%) y cefalea (40,8%). El 78,1% de los pacientes tuvo un curso ambulatorio, mientras que el 22,2% fue hospitalizado y el 6% ingresó a unidad cerrada. De acuerdo a la EO-OMS, 173 (6,4%) presentaron un curso severo ( $EO-OMS \geq 5$ ) y 198 (7,3%) reportaron alguna complicación, siendo las más frecuentes el síndrome de distrés respiratorio del adulto (135/2707, 5,0%) y la sepsis (51/2707, 1,9%).

De los 2707 paciente evaluados, 2105 (77,8%) tuvieron un curso asintomático o resolvieron los síntomas antes de los 28 días y 512 (18,9%) desarrollaron SLC, de los cuales 391 (14,4%) y 55 (2,0%) cumplieron criterios para ASP y SPC, respectivamente. En 47 (1,7%) pacientes no se pudo establecer el grupo (Figura 1). El 4,0% (109/2707) de los pacientes falleció a causa de la infección. La mayoría de ellos (90/109, 82,6%) antes de los 28 días desde el diagnóstico (mediana 12 días, RIC 9.5) y un grupo menor (19/109, 17,4%) luego de al menos 28 días de iniciada la enfermedad (mediana 40 días, RIC 11.5). Un total de 2598 pacientes sobrevivió, de los cuales 493 (19,0%) desarrollaron SLC. En 365/493 (74,0%) pacientes se reportaron los síntomas persistentes, siendo los más frecuentes los relacionados con el sistema respiratorio (30%), seguidos por los síntomas generales (28%), compromiso de vía aérea superior (12%) y del sistema nervioso (8%). Particularmente, la disnea y la fatiga fueron los síntomas más prevalentes (Figura 2).

El grupo que desarrolló SLC fue el más añoso, con mayor frecuencia de etnia caucásica, con mayor prevalencia de comorbilidades, particularmente obesidad, y de diagnóstico de fibromialgia (Tabla 1). Asimismo, síntomas agudos como fiebre, cefalea, tos, disnea, dolor torácico, malestar general, artromialgias, diarrea, anosmia y disgeusia fueron más frecuentes en este grupo (Figura 3). Los pacientes con SLC requirieron hospitalización durante la COVID aguda con mayor frecuencia (35,1% vs. 15,3%;  $p < 0,001$ ), la severidad de la COVID-19 fue mayor ( $EO-OMS \geq 5$ )

(Figura 4), recibieron con mayor frecuencia tratamiento específico para la infección durante el período agudo (48,5% vs. 21,7%;  $p < 0,001$ ) y presentaron más complicaciones, incluyendo síndrome de distrés respiratorio del adulto (9,1% vs. 0,8%;  $p < 0,01$ ) y sepsis (2,4% vs 0,1%;  $p < 0,01$ ).

En el análisis multivariado (Tabla 2), los pacientes de etnia mestiza mostraron menor probabilidad de desarrollar SLC (OR 0.74, IC 95% 0,59-0,92) en comparación con los caucásicos. Algunos síntomas agudos, principalmente la disnea (OR 2.40, IC 95% 1,84- 3,13), seguida por anosmia (OR 1.98, IC 95% 1,58-2,50), dolor torácico (OR 1.55, IC 95% 1,11- 2,15), tos (OR 1.54,

IC 95% 1,22-1,94), fiebre (OR 1.47, IC 95% 1,16-1,87), mialgias (OR 1.44, IC 95% 1,15-1,81), diarrea (OR 1.42, IC 95% 1,05-1,89) y cefalea (OR 1.28, IC 95% 1,02-1,60) se asociaron con el diagnóstico de SLC. El reporte de malestar general tuvo el efecto contrario (OR 0.71, IC 95% 0,56-0,90). Asimismo, el diagnóstico de fibromialgia (OR 2.48, IC 95% 1,62-3,78) y los factores relacionados con la COVID-19 aguda más severa, como el uso de tratamiento específico para la infección aguda (corticoides, antivirales, inhibidores de IL-6) (OR 1.55, IC 95% 1,19-2,00) e ingreso a unidad cerrada (OR 1.55, IC 95% 1,04-2,30) se asociaron a mayor prevalencia de SLC.

**Tabla 1: Características de la población.**

Variables	Pacientes con SLC (n=493)	Pacientes sin SLC (n=2105)	p	Pacientes que fallecieron (n=109)	Total de pacientes (n=2707)
<b>Sexo femenino, n (%)</b>	407 (82,6)	1727 (82,0)	0,840	77 (70,6)	2211 (81,7)
<b>Edad (años), media (DE)</b>	52,0 (14,0)	50,6 (14,4)	0,037	62,8 (13,0)	51,4 (15,5)
<b>Etnia, n (%)</b>					
Caucásica	268 (54,3)	996 (47,3)	0,016	53 (48,6)	1317 (48,7)
Mestiza	193 (39,1)	950 (45,1)		37 (33,9)	1180 (43,6)
Otra	21 (4,3)	61 (2,9)		4 (3,7)	86 (3,2)
Desconocida	11 (2,2)	98 (4,7)		15 (13,8)	124 (4,6)
<b>Nivel socioeconómico, n (%)</b>					
Alto o medio-alto	71 (14,4)	393 (18,7)	0,185	16 (14,7)	480 (17,7)
Medio	270 (55,4)	1084 (53,0)		52 (50,5)	1406 (53,4)
Bajo o medio-bajo	146 (29,6)	567 (26,9)		35 (32,1)	748 (27,6)
Desconocido	6 (1,2)	61 (2,9)		6 (5,5)	73 (2,7)
<b>Educación (años), media (DE)</b>	13,4 (4,06)	13,0 (3,86)	0,078	11,7 (3,50)	13,1 (3,9)
<b>Cobertura médica, n (%)</b>					
Obra social	257 (52,6)	1021 (49,2)	0,235	64 (59,3)	1342 (50,2)
Prepaga	106 (21,7)	487 (23,5)		21 (19,4)	614 (23,0)
Obra social y prepaga	27 (5,5)	88 (4,2)		2 (1,9)	117 (4,4)
Pública	99 (20,2)	478 (23,0)		21 (19,4)	598 (22,4)
Desconocida	4 (0,8)	31 (1,5)		1 (0,9)	36 (1,3)
<b>Enfermedad reumática, n (%)</b>					
Artritis reumatoide	191 (38,7)	865 (41,1)	0,365	43 (39,4)	1099 (40,6)
Lupus eritematoso sistémico	71 (14,4)	357 (17,0)	0,190	15 (13,8)	443 (16,4)
Osteoartritis	54 (11,0)	189 (9,0)	0,204	3 (2,8)	246 (9,1)
Espondiloartritis	43 (8,7)	200 (9,5)	0,528	1 (0,9)	244 (9,0)
Síndrome de Sjögren	36 (7,3)	119 (5,7)	0,199	3 (2,8)	158 (5,8)
Esclerosis sistémica	15 (3,0)	85 (4,0)	0,366	9 (8,3)	109 (4,0)
Vasculitis	17 (3,4)	48 (2,3)	0,633	20 (18,3)	90 (3,3)
Fibromialgia	46 (9,3)	83 (3,9)	<0,001	2 (1,8)	
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad reumática (años), mediana (RIC)</b>	6,0 (9,0)	6,00 (9,0)	0,758	9,0 (12,0)	6,0 (9,0)
<b>Actividad de la enfermedad reumática, n (%)</b>					
Remisión-baja actividad	341 (77,1)	1556 (80,2)	0,169	45 (45,9)	1950 (78,6)
Moderada-alta actividad	101 (22,9)	384 (19,8)		53 (54,1)	530 (21,4)
Desconocida	51 (10,3)	165 (7,8)		11 (10,1)	227 (8,4)



**Tabla 1: Características de la población.**

Variables	Pacientes con SLC (n=493)	Pacientes sin SLC (n=2105)	p	Pacientes que fallecieron (n=109)	Total de pacientes (n=2707)
<b>Tratamientos de la enfermedad reumática</b>					
Glucocorticoides, n (%)	154 (31,4)	653 (31,2)	0,949	72 (66,7)	879 (32,6)
Dosis ≤5 mg/d	94 (61,4)	384 (59,1)	0,501	27 (38,0)	505 (57,8)
Dosis 5-10 mg/d	21 (13,7)	76 (11,7)		22 (31,0)	119 (13,6)
Dosis >10 mg/d	38 (24,8)	190 (29,2)		22 (31,0)	250 (28,6)
<b>Inmunosupresores/inmunomoduladores, n (%)</b>					
Metotrexato	167 (33,9)	756 (35,9)	0,424	28 (25,7)	951 (35,1)
Antimaláricos	96 (19,5)	437 (20,8)	0,565	14 (12,8)	547 (20,2)
Leflunomida	40 (8,1)	149 (7,1)	0,484	6 (5,5)	195 (7,2)
Sulfasalazina	5 (1,0)	14 (0,7)	0,384	0 (0)	19 (0,7)
Mofetil micofenolato	23 (4,7)	93 (4,4)	0,906	10 (9,2)	126 (4,7)
Azatioprina/6-mercaptopurina	23 (4,7)	87 (4,1)	0,686	7 (6,4)	117 (4,3)
Ciclofosfamida	6 (1,2)	6 (0,3)	0,015	1 (0,9)	13 (0,5)
Inhibidor de TNFα	55 (11,2)	234 (11,1)	1,000	5 (4,6)	294 (10,9)
Rituximab	13 (2,6)	33 (1,6)	0,153	13 (11,9)	59 (2,2)
Abatacept	7 (1,4)	28 (1,3)	1,000	3 (2,8)	38 (1,4)
Inhibidor de IL-6	6 (1,2)	27 (1,3)	0,814	1 (0,9)	34 (1,3)
Inhibidor de IL-17, IL-23,IL-12/23	5 (1,0)	29 (1,4)	0,486	0 (0)	34 (1,3)
Belimumab	0 (0)	8 (0,4)	0,366	2 (1,8)	10 (0,4)
Inhibidor JAK	22 (4,5)	103 (4,9)	0,566	3 (2,8)	130 (4,8)
<b>Comorbilidades, n (%)</b>					
Hipertensión arterial	139 (58,9)	466 (53,1)	0,113	55 (64,7)	660 (24,4)
Obesidad (IMC>30)	82 (34,9)	242 (27,7)	0,038	29 (34,9)	353 (13,0)
Dislipemia	76 (32,3)	234 (27,1)	0,129	23 (29,1)	333 (12,3)
Enfermedad pulmonar	54 (22,9)	154 (17,6)	0,081	29 (34,1)	244 (19,7)
Diabetes	39 (16,5)	129 (14,7)	0,565	24 (28,2)	192 (7,1)
Enfermedad cardiovascular	20 (8,6)	50 (5,8)	0,167	16 (19,8)	86 (3,2)
Cáncer	12 (5,1)	47 (5,4)	0,975	6 (7,1)	65 (2,4)
Enfermedad renal crónica	4 (1,7)	32 (3,7)	0,920	14 (16,5)	50 (1,8)
<b>Tabaquismo, n (%)</b>					
Activo	30 (6,6)	124 (6,49)	0,711	4 (4,6)	158 (6,44)
Pasado	105 (23,1)	408 (21,4)		31 (35,2)	544 (22,2)
Desconocido	38 (7,7)	194 (9,2)		21 (19,3)	253 (9,3)

n: número; DE: desvío estándar; Q: cuartil; mg: miligramos; d: día; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa (tumor necrosis factor alpha); IL: interleuquina; JAK: quinasa Janus (Janus Kinasa); IMC: índice de masa corporal; SCL: síndrome Long-COVID.

**Tabla 2: Factores asociados con el desarrollo del síndrome Long-COVID. Análisis univariado y multivariado.**

Variables	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Edad (años)</b>	1,00 (1,0-1,01)	0,300	-	-
<b>Etnia (referencia: caucásica)</b>				
Mestiza	0,77 (0,62-0,94)	0,010	0,74 (0,59-0,92)	0,008
Otras	1,26 (0,74-2,07)	0,400	1,03 (0,58-1,77)	0,999
<b>Educación (años)</b>	1,03 (1,00-1,05)	0,048	-	
<b>Fibromialgia</b>	2,58 (1,76-3,72)	<0,001	2,48 (1,62-3,78)	<0,001
<b>Uso de ciclofosfamida</b>	4,31 (1,38-13,42)	<0,001	-	
<b>Actividad de la enfermedad reumática, n (%) (referencia: Remisión - baja actividad)</b>				
Moderada-alta actividad	1,11 (0,86-1,41)	0,400	-	
<b>Comorbilidades</b>	1,27 (1,04-1,54)	0,020	-	
<b>Obesidad (IMC&gt;30)</b>	1,36 (1,00-1,83)	0,048	-	
<b>Síntomas de COVID aguda</b>				
Fiebre	2,19 (1,78-2,70)	<0,001	1,47 (1,16-1,87)	0,002
Cefalea	1,49 (1,23-1,82)	<0,001	1,28 (1,02-1,60)	0,033
Tos	2,23 (1,83-2,73)	<0,001	1,54 (1,22-1,94)	<0,001
Disnea	3,75 (3,04-4,62)	<0,001	2,40 (1,84-3,13)	<0,001
Artralgia	1,75 (1,39-2,19)	<0,001	-	
Mialgia	1,68 (1,37-2,04)	<0,001	1,44 (1,15-1,81)	0,002
Dolor torácico	3,31 (2,52-4,35)	<0,001	1,55 (1,11-2,15)	0,010
Diarrea	1,62 (1,24-2,10)	<0,001	1,42 (1,05-1,89)	0,019
Rinorrea	0,76 (0,56-1,01)	0,065	-	
Malestar general	1,29 (1,06-1,57)	0,012	0,71 (0,56-0,90)	0,005
Anosmia	1,82 (1,49-2,23)	<0,001	1,98 (1,58-2,50)	<0,001
Disgeusia	1,63 (1,30-2,03)	<0,001	-	
<b>Tratamiento para la COVID-19 durante la COVID aguda</b>	2,85 (2,33-3,50)	<0,001	1,55 (1,19-2,00)	<0,001
<b>Hospitalización durante la COVID aguda</b>	2,25 (1,82-2,78)	<0,001	-	
<b>Hospitalización en unidad cerrada durante la COVID aguda</b>	3,10 (2,21-4,30)	<0,001	1,55 (1,04-2,30)	0,029

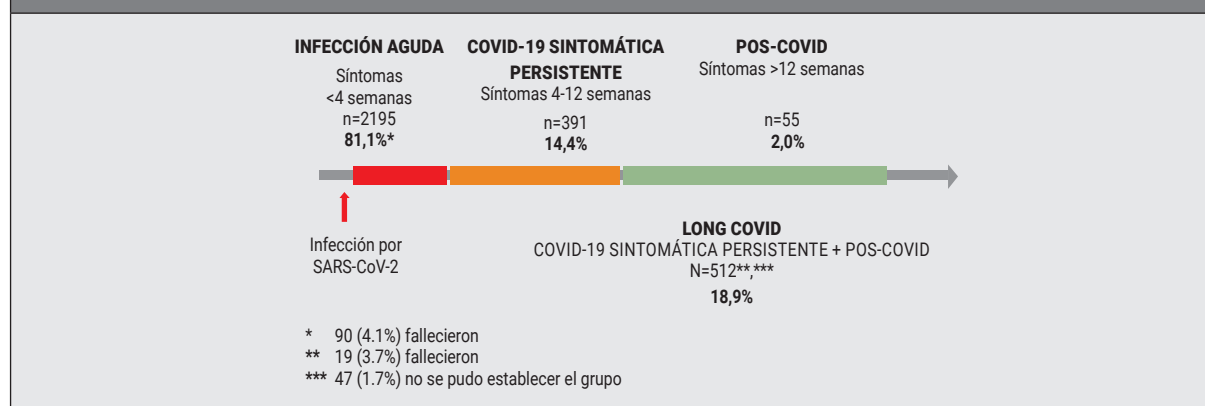
\*OR: Odds ratio.

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

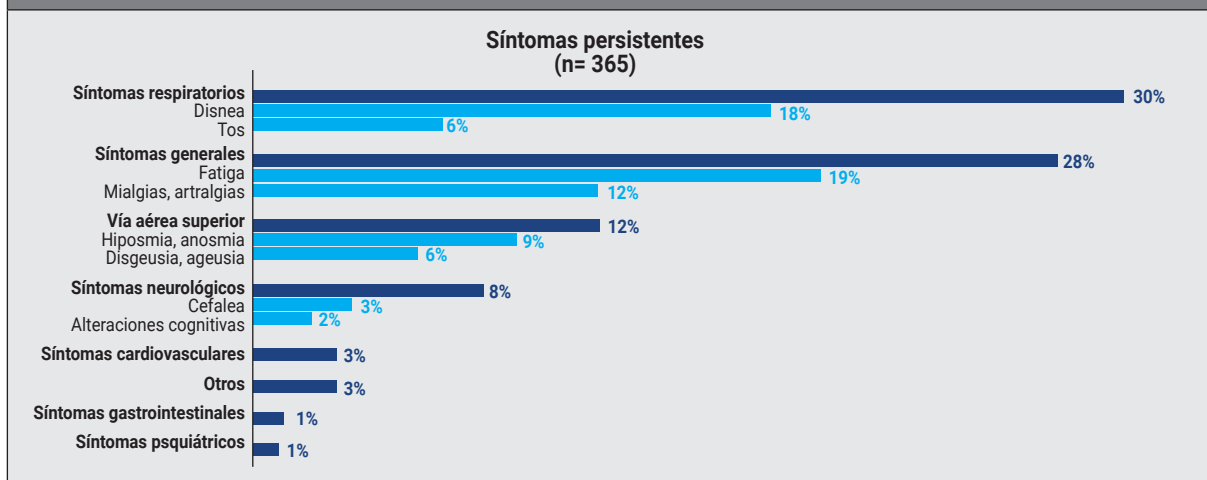
Bondad del ajuste del modelo (método de Hosmer-Lemeshow): p=0,236

Capacidad de discriminación del modelo: ABC 0,749

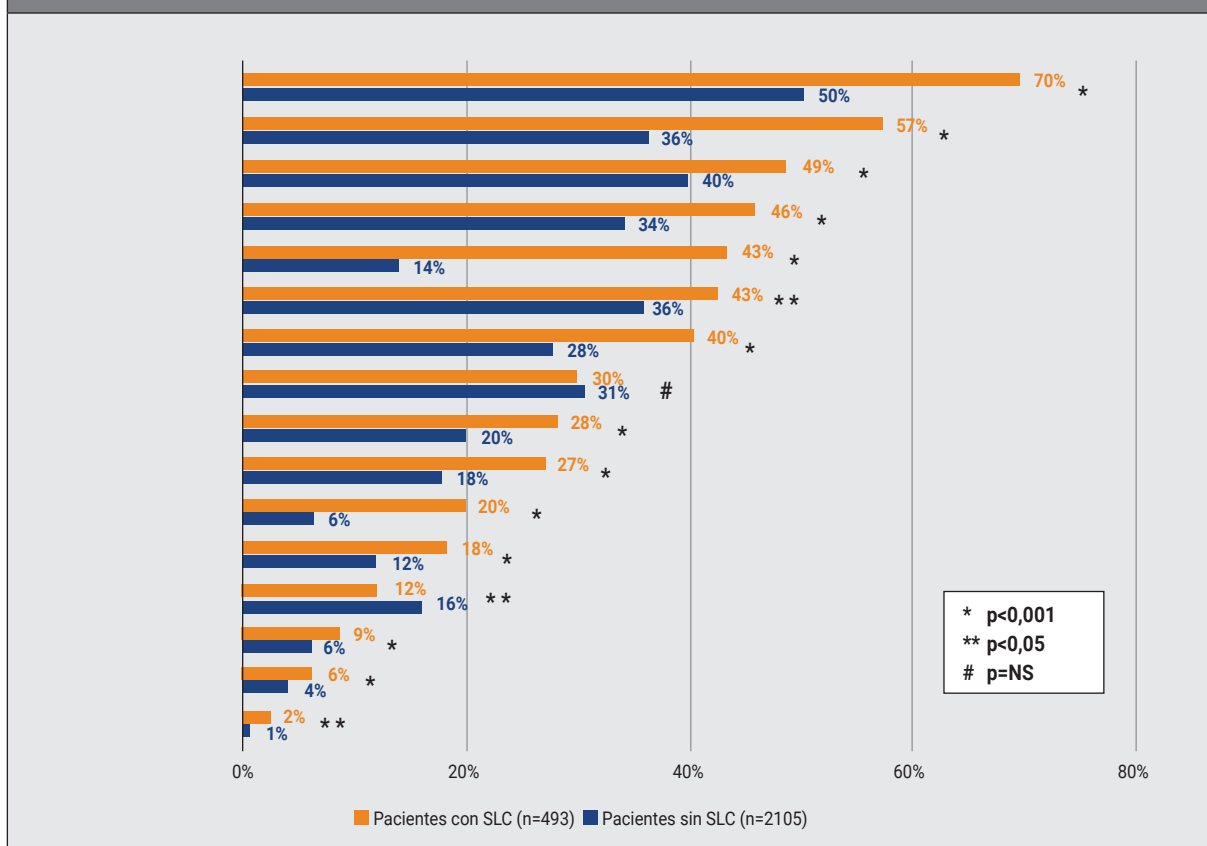
**Figura 1: Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas del registro SAR-COVID de acuerdo a la presencia de síntomas y su duración.**



**Figura 2:** Frecuencia de los síntomas persistentes reportados por los pacientes con enfermedades reumáticas que desarrollaron síndrome Long-COVID del registro SAR-COVID.

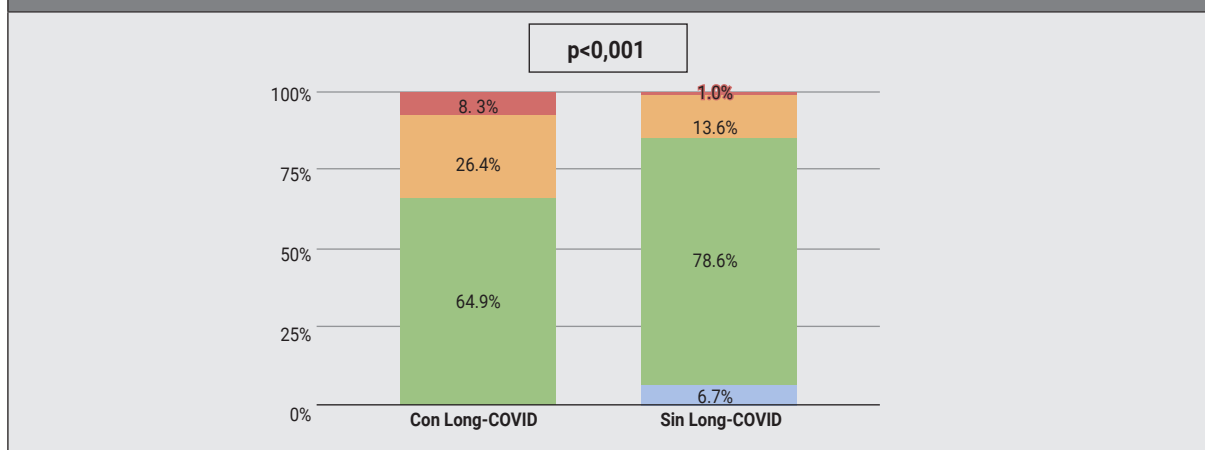


**Figura 3:** Síntomas relacionados con la COVID-19 aguda en pacientes que posteriormente desarrollaron o no síndrome Long-COVID



NS: no significativo; SLC: síndrome Long-COVID.

**Figura 4:** Severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes que desarrollaron o no síndrome Long-COVID.



Severidad de la infección por SARS-CoV-2 según la escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud en pacientes con enfermedades reumáticas que desarrollaron o no síndrome Long-COVID.

## DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos la frecuencia y las características de la COVID prolongada en pacientes con ER de nuestro país. Identificamos que aproximadamente 2 de cada 10 pacientes reportaron síntomas por más de 28 días, particularmente fatiga y disnea. La mayor severidad de la COVID-19 aguda y el diagnóstico de fibromialgia se asociaron con el desarrollo de SLC.

La prevalencia reportada de SLC en pacientes con ER puede alcanzar hasta el 56% según datos de un metaanálisis de Chen et al.<sup>18</sup>. Mientras que datos de una cohorte estadounidense mostraron una prevalencia de síntomas presentes por al menos 28 días en pacientes con ER del 45%<sup>8</sup>, la frecuencia de sintomatología persistente por al menos 8 semanas en pacientes con ER infectados con la cepa Ómicron del registro nacional holandés fue del 21%, numéricamente superior a lo observado en la población general (13%)<sup>19</sup>. Sin embargo, es difícil hacer comparaciones entre cohortes, ya que los criterios utilizados para definir el SLC varían entre ellas. Mientras que algunos autores utilizan 4 semanas como punto de corte, otros consideran SLC cuando los síntomas están presentes por al menos 8 semanas y otros, 12 semanas. Otras causas que pueden explicar las diferencias encontradas entre los estudios publicados son: el período de recolección de datos, las variantes virales circulantes, la severidad de la infección aguda y la vacunación de la población estudiada, ya que estudios recientes sugieren un efecto protector de las

vacunas<sup>20,21</sup> y la frecuencia de síntomas prolongados podría ser menor después de una infección con variantes de Ómicron<sup>4,20-22</sup>. Asimismo, la forma de recolección de los datos (cuestionarios, entrevistas, autorreporte, etc.) e incluso las diferentes características geográficas, sociales y culturales, influyen en los resultados<sup>10</sup>. En nuestro caso, detectamos una frecuencia de SLC en pacientes con ER del 19%. Si bien el período de recolección de datos fue amplio, la mayoría de los pacientes se incluyó durante 2020, es decir antes de que se estableciera el plan de vacunación en nuestro país. Además, nuestro registro se caracteriza por un bajo reclutamiento de pacientes asintomáticos, sobreestimando la frecuencia de aquellos con mayor severidad de la infección aguda, otro factor que se ha asociado a mayor prevalencia de SLC<sup>1,10</sup>. Los datos fueron recabados a través de entrevistas a los pacientes y/o revisión de las historias clínicas. Sin embargo, debido al desconocimiento acerca del SLC al principio de la pandemia y el enfoque sobre los síntomas graves de la infección aguda, es posible que se hayan subestimado síntomas prolongados leves.

De manera similar a lo observado en nuestra cohorte, el síntoma prolongado más frecuentemente reportado fue la fatiga, presente en el 33% de los pacientes estudiados en un metaanálisis. Consecutivamente, se reportaron artralgias, dolor y disnea, cuya prevalencia fue del 31%, 25% y 21%, respectivamente<sup>23</sup>. En el mismo sentido, el registro neoyorquino encontró una

prevalencia de fatiga del 27%, aunque siguieron en frecuencia la anosmia (18%), disgeusia (17%), disnea (12%) y congestión nasal (12%)<sup>8</sup>. La fatiga en pacientes con SLC se caracteriza por aparecer ante esfuerzos, incluso leves, y su intensidad puede verse incrementada no solo por el esfuerzo físico, sino también por factores estresantes mentales, psicológicos y posturales en un número variable de pacientes. Este síntoma debe ser comprendido y contemplado en el manejo de los pacientes con SLC debido a su impacto en el desarrollo de las tareas diarias y laborales<sup>10</sup>.

La relación entre la fibromialgia y el SLC ha sido ampliamente reportada. Por un lado, la infección por SARS-CoV-2 podría desencadenar un síndrome similar a la fibromialgia, caracterizado por fatiga, dolor y trastornos cognitivos<sup>9,10,24,25</sup>. De manera inversa, pacientes con diagnóstico de fibromialgia previo a la infección por SARS-CoV-2 parecen más susceptibles al SLC. Un estudio español encontró una frecuencia de SLC en pacientes con fibromialgia del 79,5%, numéricamente pero no significativamente superior a lo observado en pacientes con otras ER (66,1%). Asimismo, reportaron que los primeros presentaron mayor número de síntomas persistentes, mayor discapacidad, severidad de fatiga y alteraciones cognitivas<sup>26</sup>. A esto se suma el impacto negativo de la pandemia y las restricciones relacionadas con la misma sobre las esferas físicas y psicológicas. Particularmente, los pacientes con fibromialgia son más susceptibles a este estresor, impactando negativamente en la severidad de los síntomas, la calidad del sueño, los síntomas depresivos y la ansiedad<sup>27-29</sup>. En nuestro estudio, 46/129 (38,0%) de los pacientes con fibromialgia desarrollaron SLC, representando 2,3 veces más probabilidades de presentar esta condición que quienes no padecían fibromialgia.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del SLC han sido ampliamente estudiados en la población general, entre ellos se destacan la severidad y los síntomas de COVID aguda, la mayor edad, el sexo femenino, la etnia caucásica y la afectación de la salud en general y mental antes de la infección<sup>30,31</sup>. De manera comparable a nuestro estudio, Di Iorio et al.<sup>8</sup> informaron que aquellos que presentaron síntomas por más de 4 semanas fueron hospitalizados con mayor frecuencia (28% vs. 9%) y tuvieron mayor requerimiento de terapia con oxígeno (14% vs. 4%), con diferencias significativas en ambos casos. La hospitalización con

requerimiento de al menos dispositivos de oxígeno de alto flujo (EO-OMS $\geq$ 5) fue del 8% en los pacientes que desarrollaron SLC, significativamente mayor a lo observado en el otro grupo (1%). Asimismo, en el análisis multivariado se demostró que los pacientes que fueron ingresados a unidad cerrada tuvieron 50% más de probabilidades de presentar síntomas prolongados, algo similar a lo identificado en quienes recibieron tratamientos para la COVID aguda. De manera similar a otros reportes, la etnia mestiza se identificó como factor asociado a menor frecuencia de SLC. Se observó mayor edad entre aquellos que desarrollaron SLC, sin embargo esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariado.

Para finalizar, este estudio tiene fortalezas y limitaciones. En primer lugar, existe un sesgo de inclusión, ya que el reporte de datos por parte del reumatólogo reviste características voluntarias. Además, como se mencionó previamente, la mayoría de los datos se recolectó durante la primera etapa de la pandemia e incluso durante la implementación del aislamiento preventivo obligatorio y, por lo tanto, existe un subregistro de casos asintomáticos o leves que no fueron evaluados por sus respectivos reumatólogos. Asimismo, puede existir un sesgo de recolección de datos ya que, en algunos casos, la información se recabó de manera retrospectiva o por interrogatorio a familiares, pudiendo resultar en datos faltantes, particularmente relacionado con síntomas leves y con menor impacto en la calidad de vida.

Desde nuestro conocimiento, este trabajo constituye el primer y más grande reporte de pacientes con ER de nuestro país en el cual se describe la frecuencia y las características del SLC. En la recolección de datos participaron más de 140 investigadores de todas las provincias de la Argentina, demostrando amplia representatividad de las regiones geográficas, étnicas y de las ER.

## CONCLUSIONES

En esta cohorte de pacientes con ER e infección confirmada por SARS-CoV-2, 2 de cada 10 pacientes desarrollaron SLC, y fueron la fatiga y la disnea los síntomas prolongados más frecuentes. El diagnóstico previo de fibromialgia y la mayor severidad de la COVID aguda se asociaron con mayores probabilidades de desarrollar esta condición, mientras que la etnia mestiza presentó un rol protector.

## Agradecimientos

La UNISAR agradece el importante trabajo realizado por todos los investigadores del registro y a todos los pacientes que accedieron a participar del mismo. Asimismo, agradece el trabajo de la Dra. Karen Roberts en el análisis estadístico de este estudio, a Leandro Cino en las tareas de gestión del registro y a Leonardo Grasso por su asistencia técnica sobre el software ARTHROS-web.

## Financiamiento

SAR-COVID, como registro estratégico de la Sociedad Argentina de Reumatología, ha recibido subvenciones irrestrictas para llevar a cabo este proyecto de parte de Pfizer, Abbvie y Elea Phoenix. Además, se obtuvieron dos becas de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR). Ninguno de ellos participó en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis, la interpretación de los resultados, la preparación del manuscrito o el envío para su publicación.

### Disponibilidad de los datos y el material

Todos los datos y materiales generados y analizados durante el presente estudio pertenecen al registro SAR-COVID y a la Sociedad Argentina de Reumatología, y están disponibles previa solicitud. Los autores declaran que los datos relevantes están incluidos en el artículo y en sus archivos de información complementaria (para mayor información sobre el registro: [https://www.unisar.reumatologia.org.ar/registros\\_sarccovid.php](https://www.unisar.reumatologia.org.ar/registros_sarccovid.php)).

### Contribución de los autores

Todos los autores enumerados en este manuscrito participaron en la redacción o revisión crítica de este artículo, y todos aprobaron la versión final para su publicación: María Eugenia D'Angelo, Verónica Saurit, Ingrid Petkovic, Rosana Quintana, Yohana Tissera, Cecilia Pisoni, Guillermo Berbotto, María J. Haye Salinas, Sofía Ornella, Mariana Pera, Álvaro Andrés Reyes Torres, Roberto Miguel Báez, Dora Pereira, Gelsomina Alle, Vanessa Castro Coello, Alba Paula, Karina Cogo, Carla Gimena Alonso, Carla Gobbi, Josefina Gallino Yanzi, María Julieta Gamba, Romina Nieto, Edson Velozo, Romina Tanten, María de los Ángeles Correa, Juan Alejandro Albiero, María Severina, Micaela Cosatti, Marcos David Zelaya, Cecilia Asnal, Rosa María Figueroa, Jaime Villafane, Aixa Lucia Mercé, Federico Nicolás Maldonado, María Alicia Lázaro, Andrea

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
2. Ballering AV, van Zon SKR, Hartman TCO, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet.* 2022;400:452-461. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4.
3. Bull-Otterson L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥65 years. United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022;71:713. doi: 10.15585/mmwr.mm7121e1.



4. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28(7):1461-1467. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0.
5. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, Khunti K, Alwan NA, Walker AS. Risk of Long COVID in people infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 after 2 doses of a coronavirus disease 2019 vaccine. Community-based, matched cohort study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(9):ofac464. doi: 10.1093/ofid/ofac464.
6. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516.
7. Fedorchenko Y, Zimba O. Long COVID in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1197-1207. doi: 10.1007/s00296-023-05319-0.
8. Di Iorio M, Cook CE, Vanni KMM, Patel NJ, D'Silva KM, Fu X, et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: a prospective study. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:152025. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152025.
9. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective - a narrative review. *Clin Rheumatol.* 2022 Feb;41(2):337-348. doi: 10.1007/s10067-021-06001-1.
10. Calabrese C, Kirchner E, Calabrese LH. Long COVID and rheumatology. Clinical, diagnostic, and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022;36(4):101794. doi: 10.1016/j.berh.2022.101794.
11. Isnardi CA, Gómez G, Quintana R, Roberts K, Berbotto G, Baez RM, et al. Características epidemiológicas y desenlaces de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con patologías reumáticas: Primer reporte del registro argentino SAR-COVID. *Rev Arg Reumatol.* 2021;32(1):7-15.
12. Isnardi CA, Soriano ER, Graf C, de la Vega MC, Pons-Estel BA, Roberts K, et al. Does the use of immunosuppressive drugs impact on SARS-CoV-2 infection outcome? Data from a national cohort of patients with immune-mediated inflammatory diseases (SAR-COVID Registry). *J Clin Rheumatol.* 2023;29(2):68-77.
13. Méndez H. Sociedad y estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: Fundacredesa; 1994.
14. WorldHealthOrganization2022.PostCOVID-19condition (Long COVID). Acceso: 21 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/europe/news-room/factsheets/item/post-covid-19-condition#:~:text=Post%20COVID%2D19%20condition%2C%20also,explained%20by%20an%20alternative%20diagnosis>.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2024. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Acceso: 21 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2024. Long COVID or post-COVID conditions. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
17. World Health Organization 2020. R&D Blueprint novel coronavirus COVID-19 therapeutic trial synopsis 2020a. Acceso: 21 de mayo de 2024. Disponible en: [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19\\_Treatment\\_Trial\\_Design\\_Master\\_Protocol\\_synopsis\\_Final\\_18022020](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020).
18. Chen DY, Huang PI, Tang KT. Characteristics of long COVID in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract.* 2024;8(2):rkae027. doi: 10.1093/rap/rkae027.
19. Boekel L, Atiqi S, Leeuw M, Hooijberg F, Besten Y, Lemset W, et al. Patients with inflammatory rheumatic diseases are not at increased risk of long-covid: data from a large prospective controlled cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:53-54.
20. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association between BNT162b2 vaccination and Long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. *JAMA.* 2022;328(7):676-678. doi: 10.1001/jama.2022.11691.
21. Zisis SN, Durieux JC, Mouchati C, Pérez JA, McComsey GA. The protective effect of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination on postacute sequelae of COVID-19: a multicenter study from a large national health research network. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac228. doi: 10.1093/ofid/ofac228.
22. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselein S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet.* 2022;399(10343):2263-2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2.
23. Chen DY, Huang PI, Tang KT. Characteristics of long COVID in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract.* 2024;8(2):rkae027. doi: 10.1093/rap/rkae027.
24. Haider S, Janowski AJ, Lesnak JB, Hayashi K, Dailey DL, Chimenti R, et al. A comparison of pain, fatigue, and function between post-COVID-19 condition, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome: a survey study. *Pain.* 2023 Feb 1;164(2):385-401. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002711.
25. Plaut S. "Long COVID-19" and viral "fibromyalgia-ness". Suggesting a mechanistic role for fascial myofibroblasts (Nineveh, the shadow is in the fascia). *Front Med (Lausanne).* 2023;10:952278. doi: 10.3389/fmed.2023.952278.
26. Rivera J, Rodríguez T, Pallarés M, Castrejón I, González T, Vallejo-Slocker L, et al. Prevalence of post-COVID-19 in patients with fibromyalgia: a comparative study with other inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):471. doi: 10.1186/s12891-022-05436-0.
27. Cankurtaran D, Tezel N, Ercan B, Yildiz SY, Akyuz EU. The effects of COVID-19 fear and anxiety on symptom severity, sleep quality, and mood in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):41. doi: 10.1186/s42358-021-00200-9.
28. Mosch B, Hagen V, Herpertz S, Diers M. Adverse effects of the COVID-19 pandemic on fibromyalgia patients in Germany: a longitudinal investigation including pre-pandemic data of pain and health-related outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(6):1301-1309. doi: 10.55563/clinexprheumatol/i7kod6.
29. Lazaridou A, Paschali M, Vilsmark ES, Wilkins T, Napadow V, Edwards R. The impact of COVID-19 pandemic on mental and physical wellbeing in women with fibromyalgia: a longitudinal mixed-methods study. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):267. doi: 10.1186/s12905-022-01840-9.
30. Jiang DH, Roy DJ, Gu BJ, Hassett LC, McCoy RG. Postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(9):796-811. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.07.002.
31. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun.* 2022;13(1):3528. doi: 10.1038/s41467-022-30836-0.

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

## Artículo original

### Impacto de la obesidad en la actividad de la enfermedad en pacientes con espondiloartritis axial según el sexo

*Gender-driven impact of obesity on disease activity in axial spondyloarthritis patients*

Ana Luiza Shiomi<sup>1</sup>, Anna Heloisa Tavares<sup>2</sup>, Renato Nishihara<sup>3</sup>, Rebeca Rebouças Pereira<sup>4</sup>, Thelma Skare<sup>5</sup>

#### RESUMEN

<sup>1-5</sup> Escuela Evangélica de Medicina Mackenzie Paraná, Curitiba, Brasil

<sup>1</sup> ORCID 0009-0007-7212-7376

<sup>2</sup> ORCID 0000-0003-0121-7116

<sup>3</sup> ORCID 0000-0002-1234-8093

<sup>4</sup> ORCID 0000-0002-6721-1414

<sup>5</sup> ORCID 0000-0002-7699-3542

**Palabras clave:** obesidad; espondiloartritis axial; sexo.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (93-101)

**Introducción:** la obesidad desencadena inflamación y empeora las enfermedades reumáticas. Pocos estudios han abordado esta temática en la espondiloartritis axial (EspAax).

**Objetivos:** evaluar la composición corporal y su influencia en los parámetros inflamatorios de la EspAax según el sexo.

**Materiales y métodos:** se evaluó la masa corporal magra y la masa grasa mediante bioimpedancia en 60 pacientes con EspAax (30 hombres y 30 mujeres). Se utilizó BASDAI y ASDAS para evaluar la actividad de la enfermedad, y BASFI para evaluar la funcionalidad.

**Resultados:** de los 60 pacientes incluidos, 59 (98,3%) tenían masa grasa por encima de lo normal y masa magra por debajo de lo normal. Las mujeres presentaron menor masa magra que los hombres, mayor actividad de la enfermedad y peores puntuaciones funcionales. En los hombres, tanto la masa grasa como la magra, se correlacionaron con ASDAS ( $r$  0,41;  $r$  -0,39, respectivamente) y BASFI ( $r$  0,53 y  $r$  -0,60, respectivamente), mientras que no hubo correlaciones en las mujeres.

**Conclusiones:** las mujeres presentaron peor actividad de la enfermedad e índices funcionales que los varones. El aumento de la grasa corporal se correlacionó con la actividad de la enfermedad y los índices funcionales en los pacientes masculinos.

## ABSTRACT

**Contacto del autor:** Renato Nisihara  
E-mail: renatonisihara@gmail.com;  
renato.nisihara@fempar.edu.br  
Fecha de trabajo recibido: 9/8/2024  
Fecha de trabajo aceptado: 30/12/2024

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

**Key words:** obesity; axial spondyloarthritis; sex.

**Introduction:** obesity triggers inflammation and worsens rheumatic diseases. Few studies have addressed this issue in axial spondyloarthritis (axSpA).

**Objectives:** to evaluate the body composition and its influence on inflammatory parameters of axSpA according to sex.

**Materials and methods:** sixty axSpA patients (30 males and 30 females) had body composition, lean, and fat body mass assessed by bioimpedance. BASDAI and ASDAS were used to evaluate disease activity, and BASFI was used to evaluate physical function.

**Results:** of the 60 patients included, 59 (98.3%) had fat mass above the normal and lean mass under the normal range. Females had lower lean mass than males, higher disease activity, and worse functional scores. In males, both fat and lean mass correlate with ASDAS ( $r$  0.41;  $r$  -0.39, respectively) and BASFI ( $r$  0.53 and  $r$  -0.60), while there were no correlations in females.

**Conclusions:** females had worse disease activity and functional indexes than males. The increased body fat correlated with disease activity and functional indexes in male patients.

## INTRODUCTION

Inflammatory control is a key factor in minimizing structural damage and atherosclerotic consequences in rheumatic diseases<sup>1,2</sup>. It also impacts the individual's quality of life since uncontrolled inflammation has been associated with several patient-related outcomes (PROs), such as fatigue, pain, and disability<sup>3</sup>.

Obesity is an important trigger of inflammation, and its role in aggravating the prognosis of rheumatic diseases is well-documented in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus<sup>4-6</sup>. Proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-6 and tumoral necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , as well as a large variety of adipokines such as leptin, resistin and visfatin which are mainly produced by the white adipose tissue, moderate the relationship between fat mass and inflammation<sup>7,8</sup>. Obesity has played a significant role in rheumatic disease control, as the prevalence of obesity in the general population is also increasing due to current dietary habits and sedentary behavior<sup>8</sup>.

In patients with rheumatic diseases, the use of body mass index (BMI) as a measurement of obesity may be misleading<sup>9</sup>. These individuals may have excess adipose tissue while having normal or even low BMI; this measurement does not accurately reflect the proportion between fat and lean body mass. It is not uncommon that these individuals may suffer

from obese cachexia, a term coined to highlight the imbalance between body weight and the proportion of fat mass that has been associated with chronic inflammation<sup>10</sup>. Consequently, obesity is better evaluated using instruments to measure body composition in these patients.

Axial spondylarthritis (axSpA) is a disease that affects young subjects, causing inflammatory back pain, peripheral arthritis, enthesitis, and uveitis. Previously considered to be a male-dominated disease, it is now known to affect females commonly<sup>11</sup>. However, the spectrum of the disease may differ between males and females, making the diagnosis difficult. Females may have different forms of disease presentation, affecting the peripheral joints more frequently, resulting in worse physical function and poorer quality of life than males<sup>11</sup>.

Few studies have addressed the influence of body composition in controlling the inflammatory activity of SpA according to the patient's sex. Cheng et al.<sup>2</sup> showed the influence of obesity in the clinical parameters of 105 patients with SpA and found that 72.3% of their sample had a BMI  $\geq 27$  Kg/m<sup>2</sup> and that obesity was associated with inflammation and disease activity. Nevertheless, these authors did not evaluate males and females separately. Rusman et al.<sup>12</sup>, addressing the differences in SpA expression according to sex, state that males have higher radiological damage and radiographic progression while females have higher BASDAI and lower quality

of life, but they did not address the influence of obesity on this context. Therefore, this study aimed to analyze a sample of Brazilian males and females with axSpA to evaluate whether obesity influences inflammatory activity based on the individual's sex.

## MATERIALS AND METHODS

This was a cross-sectional study with a sample of convenience that included all patients who came for regular consultation in a single Rheumatology Center from the Brazilian Public Health System during the period of one year, according to pre-established inclusion and exclusion criteria and the willingness to participate in the study. The patients were invited to participate according to their appointment sequence.

To be included, the participants must have axSpA<sup>13</sup>, and be over the age of 18. Pregnant women, those with any other associated inflammatory disease, chronic infection or neoplastic disease, chronic obstructive pulmonary disease, such as emphysema, known eating disorders, disorders with malabsorption, severe cardiac failure (New York Heart Association classification  $\geq 3$ )<sup>14</sup>, glomerular filtration rate  $\leq 20$  mL/min and with implantable metallic devices that precluded the use of bioimpedance were excluded.

The local Research Ethics Committee approved this study under protocol number 5.096.190, and all included patients signed an informed consent.

### Data collection

The clinical and epidemiological data were collected from the medical history. They included sex, age, ethnic background, age at disease onset, smoking, disease duration, presence of peripheral involvement, uveitis, HLA-B27, and used medication.

The measurement of disease activity was assessed through erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Values considered for ASDAS were:  $< 1.3$  = inactive disease; between 1.3 and 2.0 = low disease activity; between 2.1 and 3.4 = high disease activity, and  $> 3.5$  = very high disease activity<sup>15</sup>. Values  $\geq 4$  for BASDAI were considered

as active disease<sup>13</sup>. Functional status was assessed by the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), an instrument with 10 questions assessing the difficulty of daily tasks. The score ranges from 0-10, with higher scores corresponding to greater functional limitation<sup>16</sup>.

The nutritional evaluation was assessed using anthropometric evaluation, including weight and height for body mass index (BMI) calculation and waist and hip circumference measurements for waist-to-hip ratio. Waist-to-hip ratio values  $\leq 0.85$  for females and  $\leq 0.90$  for males were considered normal<sup>17</sup>. Body composition was assessed through electrical impedance analysis using a Bodystat 1500@ device that measures fat percentage (%), fat mass (kg), lean mass percentage (%), lean mass (kg), body water percentage (%), body water mass (L), basal metabolism rate (kcal), estimated caloric need (kcal), and impedance at 50 Hz corrected for patient's age and sex.

### Statistical analysis

Categorical data were expressed in percentages; continuous variables with normal distribution were analyzed as mean, and standard deviation (SD), and median and interquartile range were expressed as Q1-Q3 (IQR) for non-parametric distribution. Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test.

Males and females were compared based on the number of times their fat mass was over the upper normal limit for their age and sex and the number of times their lean body mass was below the lower normal limit for their age and sex.

The Chi-squared test was used to compare nominal data, while the unpaired t-test and the Mann-Whitney U test were used for numerical data. The Pearson and Spearman tests were used accordingly to determine correlations between anthropometrical parameters and activity and functional indexes.

A multiple regression model was performed using ASDAS as the dependent variable, and the independent variables included were sex, age, presence of HLA B27, presence of extra-articular manifestations, peripheral arthritis, and increased fat mass.

The adopted significance was 5%. Tests were performed using GraphPad Prism software version 8.0.0 for Windows, San Diego, California USA, "www.graphpad.com".



## RESULTS

The sample consisted of 60 axSpA patients: 30 males and 30 females. The main characteristics of the included patients are shown in Table 1. None of the included patients had a diagnosis of inflammatory bowel disease, and all were patients with radiographic axSpA.

Except for one female patient, all patients had a percentage of fat mass above the normal range and a percentage of lean mass below. Table 2 shows that females had higher inflammatory indexes and lean mass than males. No differences were observed in the patients' age, clinical profile, number of patients in each BMI category, or abnormal waist-to-hip ratio.

Table 3 shows the clinical characteristics according to the lean mass below the normal range and the fat mass above the limit for age

and sex. No statically significant associations were found.

Table 4 shows the correlation analysis between the number of times that fat mass was above the upper limit and the number of times that lean mass was below the lower normal limit for inflammatory and functional parameters. Table 4 also shows the correlation between the waist-to-hip ratio and BMI. Both fat and lean mass correlate with ASDAS in males, while there was no correlation in females.

A linear regression model showed that only males ( $\beta=0.81$ ; 95%CI=0.10 to 1,51;  $p=0.02$ ) and peripheral arthritis ( $\beta=0.69$ ; 95%CI=0.01 to 1.36,  $p=0.04$ ) were associated with worst ASDAS, adjusting by age, presence of HLA B27, presence of extra-articular manifestations, and the increased fat mass.

**Table 1: Main features of the studied sample.**

Age (years), mean $\pm$ SD		49.4 $\pm$ 12.0
Ethnic background, n(%)	Caucasians	50 (83.3%)
	Afro descendants	10 (16.6%)
Age at diagnosis (years), mean $\pm$ SD		38.9 $\pm$ 10.8
Smokers (ex and current), n(%)		5 (8.3%)
Uveitis, n(%)		22 (33.3%)
Peripheral arthritis, n(%)		32 (53.3%)
Positive HLA - B27, n(%)*		32 (57.1%)
ESR (mm), median (IQR)		21.5 (5.2-41.0)
CRP- mg/dL, median (IQR)		2.7 (1.0-4.9)
ASDAS, mean $\pm$ SD		2.8 $\pm$ 1.1
BASDAI, median (IQR)		3.5 (1.7-5.3)
BASFI, median (IQR)		3.0 (1.4-5.4)
Treatment, n (%)		
Non-steroidal anti-inflammatory drugs		20 (33.8%)
Methotrexate		10 (16.9%)
Sulfasalazine		14 (23.7%)
Anti-TNF $\alpha$		37 (61.6%)
Anti-IL17		4 (6.7%)

\*- data available in 56 patients;

n= number; ESR= erythrocyte sedimentation rate; CRP= C reactive protein; SD= standard deviation; IQR= interquartile range; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

**Table 2: Comparison of age, clinical profile, anthropometric, inflammatory activity and functional parameters in males and females with ankylosing spondylitis.**

	Males	Females	P value
Age (years), median (IQR)	50.5 (43.7-58.2)	49.0 (44.0-57.2)	0.7107
Caucasian ethnic, n(%)	25 (83.3%)	25 (83.3%)	1.000
Uveitis, n(%)	8 (26.6%)	12 (40%)	0.2733
Peripheral arthritis, n(%)	15 (50%)	17 (56.6%)	0.6048
Skin manifestations, n(%)	4 (13.3%)	2 (6.6%)	0.6707
ESR (mm), median (IQR)	10.0 (5.0-35.0)	28.0 (10.5-67.5)	0.0096
CRP (mg/dL), median (IQR)	1.7 (0.9-3.2)	4.0 (1.6-10.6)	0.0183
ASDAS, mean ±SD	2.3 ± 1.0	3.2 ± 1.0	0.0021
BASDAI, mean ±SD	2.9 ± 2.0	4.3 ± 2.4	0.0173
BASFI, median (IQR)	2.4 (0.8-3.2)	4.3 (1.8-6.3)	0.0500
BMI, n(%)			
Normal	9 (30%)	8 (26.6%)	0.8731
overweight	12 (40%)	14 (46.6%)	
Obese	9 (30%)	8 (26.6%)	
Waist-to-hip ratio (normal), n(%)	10 (33.3%)	13 (43.3%)	0.4257
Fat mass (*), median (IQR)	1.71 (1.52-1.83)	1.60 (1.49-1.76)	0.1960
Lean mass (**), median (IQR)	0.81 (0.79-0.86)	0.74 (0.68-0.79)	<0.0001

\*Number of times that fat mass was above the normal superior threshold.

\*\*Number of times that the lean mass was under the normal inferior threshold for age and sex.

ESR= erythrocyte sedimentation rate; CRP= C reactive protein, BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BMI= body mass index; n= number; IQR= interquartile range; SD= standard deviation.

**Table 3: Fat and lean mass according to clinical profile in males and females with axial spondyloarthritis.**

FAT MASS (*)							
	MALES			P	FEMALES		
	With the variable	Without the variable			With the variable	Without the variable	P
Caucasian ethnic background	1.70±0.33	1.62±0.12	0.5834	1.64±0.15	1.62±0.26	0.7532	
Uveitis	1.85±0.44	1.63±0.23	0.0842	1.65±0.18	1.62±0.16	0.4103	
Peripheral arthritis	1.77±0.37	1.60±0.21	0.1406	1.58±0.44	1.58±0.14	0.2287	
Psoriasis	1.80±0.21	1.67±0.32	0.4348				
HLA B27	1.67±0.22	1.63±0.26	0.7828	1.63±0.16	1.60±0.13	0.7106	
LEAN MASS (**)							
Caucasian ethnic background	0.81±0.08	0.84±0.03	0.3295	0.70±0.16	0.74±0.10	0.4429	
Uveitis	0.78±0.11	0.83±0.06	0.1204	0.62±0.28	0.73±0.08	0.5520	
Peripheral arthritis	0.78±0.10	0.84±0.05	0.0812	0.67±0.19	0.74±0.08	0.2328	
Psoriasis	0.79±0.05	0.82±0.08	0.5479				
HLA B27	0.82±0.06	0.84±0.06	0.5886	0.72±0.07	0.69±0.22	0.9755	

\* Fat mass above the normal superior threshold

\*\* Lean mass under the normal inferior threshold for age and sex. Skin manifestations not studied in females due to small number (n=2).



**Table 4: Correlation studies of fat and lean mass with axial spondyloarthritis activity and functional indexes.**

	<b>R</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>
<b>MALES</b>			
<b>FAT MASS</b>			
BASDAI	0.31	-0.05 to 0.61	0.0866
ASDAS	0.41	0.03 to 0.68	0.0277
ESR	0.21	-0.18 to 0.56	0.2759
CRP	0.25	-0.13 to 0.58	0.1867
BASFI	0.53	0.2 to 0.75	0.0025
<b>LEAN MASS</b>			
BASDAI	-0.45	-0.70 to -0.11	0.0373
ASDAS	-0.39	-0.67 to -0.02	0.0348
ESR	-0.23	-0.57 to 0.16	0.2344
CRP	0.08	-0.29 to 0.44	0.2153
BASFI	-0.60	-0.79 to -0.30	0.0004
<b>WAIST-TO-HIP RATIO</b>			
BASDAI	0.20	-0.17 to 0.52	0.2930
ASDAS	0.08	-0.30 to 0.44	0.6556
ESR	0.31	-0.08 to 0.62	0.1064
CRP	0.19	-0.20 to 0.53	0.3163
BASFI	0.48	0.13-0.72	0.0072
<b>BMI</b>			
BASDAI	0.42	0.08 to 0.68	0.0108
ASDAS	0.58	0.27 to 0.73	<0.0001
ESR	0.03	-0.35 to 0.41	0.8605
CRP	0.42	0.04 to 0.69	0.0247
BASFI	0.61	0.31 to 0.80	0.0003
<b>FEMALES</b>			
<b>FAT MASS</b>			
BASDAI	-0.05	-0.41 to 0.32	0.7820
ASDAS	-0.03	-0.40 to 0.34	0.8640
ESR	-0.19	-0.53 to 0.19	0.3014
CRP	0.13	-0.25 to 0.48	0.4754
BASFI	0.18	-0.20 to 0.51	0.3403
<b>LEAN MASS spearman</b>			
BASDAI	-0.02	-0.39 to 0.34	0.9006
ASDAS	-0.21	-0.54 to 0.17	0.2710
ESR	-0.03	-0.40 to 0.34	0.8699
CRP	-0.26	-0.58 to 0.12	0.1668
BASFI	-0.27	-0.58 to 0.10	0.1342
<b>WAIST-TO-HIP RATIO</b>			
BASDAI	-0.12	-0.48 to 0.26	0.5053
ASDAS	0.12	-0.26 to 0.48	0.5141
ESR	0.25	-0.14 to -0.57	0.1962
CRP	0.04	-0.34 to 0.42	0.8162
BASFI	0.23	-0.15 to 0.56	0.2136
<b>BMI</b>			
BASDAI	-0.08	-0.43 to 0.28	0.6592
ASDAS	0.05	-0.31 to 0.41	0.7695
ESR	-0.22	-0.55 to 0.16	0.2134
CRP	0.18	-0.20 to 0.52	0.3465
BASFI	-0.13	-0.47 to 0.23	0.4786

ESR= erythrocyte sedimentation rate; CRP= C reactive protein; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BMI= body mass index.

## DISCUSSION

This study showed that females had worse inflammatory and functional parameters than males. In addition, from an anthropometric standpoint, females had lower lean mass than males, whereas BMI distribution, waist-to-hip ratio, and number of times that fat mass was increased were equivalent between males and females. Nevertheless, only males had a moderated correlation between increased fat mass and inflammatory and functional parameters. The multiple regression model showed that fat was not independently linked to disease activity while sex was, suggesting that the influence of obesity in disease activity may be linked to the gender.

Differences between males and females with axSpA have been previously reported. Regarding clinical profile, females were shown to have more peripheral involvement and worse patient-related outcomes than males<sup>18-22</sup>. Males were more likely to have HLA B27 positive results<sup>18,19</sup>. Inflammatory parameters have also been found to differ by sex. The BASDAI has been reported to be higher in females than males in several other studies<sup>11,20,22-25</sup>, and it has also been reported in this study. In contrast, the ASDAS comparison between genders has shown contradictory results. Van der Horst-Bruinsma et al.<sup>26</sup> and Webers et al.<sup>27</sup> did not find sex differences in the ASDAS index. However, Benavent et al.<sup>24</sup> reported higher scores among females with axSpA, which has also been found in the present study.

A key finding in the present study was the correlation between the increase in fat mass and inflammatory and functional parameters in males but not in females, indicating that the influence of obesity on axSpA may differ according to gender. A study about body composition in the Netherlands by Ibáñez-Vodnizza et al.<sup>28</sup>, with 70 ankylosing spondylitis (AS), found that high disease activity was associated with a lower percentage of body fat in males and a higher percentage of body fat in females. In contrast, the present study showed that high-fat mass was associated with a higher inflammatory response in males. Although there is no clear explanation for the discrepancy between our findings and those of Ibáñez-Vodnizza et al., it is worth acknowledging that ethnicity may have influenced the results. Rush et al.<sup>29</sup>, studying fat distribution in females from

five ethnic groups, found that different ethnic groups had differences in body fat distribution, and other studies found that for a given amount of subcutaneous and visceral fat, the systemic repercussions may vary according to the patient's ethnic background<sup>29,30</sup>. Ethnicity has also been shown to influence the cut-off points used to determine waist circumference<sup>29</sup>.

The variability of fat percentage in disease activity in males and females suggests that this disease may follow pathophysiologic pathways that differ according to gender. One study was on the disease's cytokine profile, and males had elevated levels of IL-17A and Th17 cells, key factors in the inflammatory Th17 axis, while females did not<sup>31</sup>. Another study showed that males had higher levels of TNF alpha and IL-18<sup>12</sup>, whereas females had higher levels of IL-6<sup>23</sup>. A second relevant difference is in the genetic background: genes such as ANKH, which encodes a progressive ankylosing protein involved in the structural damage of axSpA, have different loci association according to sex<sup>12</sup>; the same with TNAP (tissue-nonspecific alkaline phosphatase) haplotype that has been found in males but not in females with AS<sup>12</sup>. According to Gracey et al.<sup>31</sup>, 650 genes have exhibited different expressions in males and females. Finally, sexual hormones may also play a role. Estrogens have been found to decrease inflammatory activity, but inconsistent findings have been reported in axSpA<sup>12,32-34</sup>.

This study has several limitations that need to be acknowledged, such as sample size, the cross-sectional design, and the use of bioimpedance for the study of body composition. The use of dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) is considered to be more accurate. Furthermore, the sample had low disease activity, which may have precluded certain findings. Another point that needs to be addressed is that BASDAI and ASDAS, although widely accepted to evaluate disease activity, include subjective parameters that can be influenced by comorbidities such as fibromyalgia, which is more common in females and could have had some impact on the results. Also, evaluating other parameters such as physical activity and BASMI (Bath ankylosing spondylitis metrology index) would be enlightening. Nevertheless, this research emphasizes the need to consider patients' gender when studying axSpA patients.

## CONCLUSIONS

In this sample of Brazilian patients with axSpA, females had worse disease activity and functional indexes than males. No differences were found in the proportion of increased fat, BMI, and waist-to-hip ratio, but lean body mass was lower in females. Moreover, in male axSpA patients, the proportion of increased body fat correlated with disease activity and functional indexes.

This study is a starting point for further research on the differences in the clinical expression of SpA according to sex, including the influence of obesity on the inflammatory parameters of this disease.

*This study did not receive funding.*

## BIBLIOGRAPHY

1. Atzeni F, Nucera V, Gerratana E, Fiorenza A, Gianturco L, Corda M, Sarzi-Puttini P. Cardiovascular consequences of autoimmune rheumatic diseases. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020; 18(6):566-579. doi: 10.2174/1570161118666200127142936.
2. Chen CH, Chen HA, Liu CH, Liao HT, Chou CT, Chen CH. Association of obesity with inflammation, disease severity and cardiovascular risk factors among patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2020; 23(9):1165-1174. doi: 10.1111/1756-185X.13912.
3. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Buğdaycı DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res.* 2011; 20(4):543-9. doi: 10.1007/s11136-010-9771-9.
4. Schäfer C, Keyßer G. Lifestyle factors and their influence on rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med.* 2022; 11(23):7179. doi: 10.3390/jcm11237179.
5. Hernández-Negrín H, Ricci M, Mancebo-Sevilla JJ, Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Obesity, diabetes, and cardiovascular risk burden in systemic lupus erythematosus: Current approaches and knowledge gaps—a rapid scoping review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(22):14768. doi: 10.3390/ijerph192214768.
6. Toussiroit E, Gallais-Sérezal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. *Front Immunol.* 2022; 13:970371. doi: 10.3389/fimmu.2022.970371.
7. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(9):981-1000. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.001.
8. Eldin AB, ElBakry SA, Morad CS, Abd-El Samie AM. The impact of metabolic syndrome on rheumatoid arthritis in a cohort of Egyptian patients. *Egypt. Rheumatol.* 2017;40 (1): 7-10. doi: 10.1016/j.ejr.2017.09.005.
9. Kamela SR, Sadeka HA, Mohameda FA, Alib LH, Osman HM. Differences in body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio in patients with rheumatoid arthritis: association with serum adiponectin and disease parameters. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2017; 44: 24–29. <https://doi.org/10.4103/1110-161X.200837>.
10. Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Hsieh TY, Lan JL, Chen DY. A close association of body cell mass loss with disease activity and disability in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(7):1217-22. doi: 10.1590/s1807-59322011000700016.
11. Almousa S, Alshamaa N, Wannous H, Khder K, Qasem H. Gender related differences in axial spondyloarthritis (ax SpA) patients. *Egypt Rheumatol.* 2023; 45:13-16.
12. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender differences in axial spondyloarthritis: Women are not so lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2.
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of assessment of SpondyloArthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
14. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*, 9th ed, Little, Brown & Co, Boston 1994. p.253
15. Machado PM, Landewé R, van der Heijde DV. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis.* 2018 . 77(10):1539-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184.
16. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Malorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Functional Index. *J Rheumatol.* 1994; 21:2281-5. PMID: 7699629.
17. Choi MK, Park YM, Shivappa N, Hong OK, Han K, Steck SE, et al. Inflammatory potential of diet and risk of mortality in normal-weight adults with central obesity. *Clin Nutr.* 2022; 42(2):208-15. doi: 10.1016/j.clnu.2022.11.019.
18. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65(9):1482–9. doi: 10.1002/acr.22001.
19. Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, Mahapatra R, Bundy C, Makri S, et al. Gender differences in patient journey to diagnosis and disease outcomes: results from the European map of axial spondyloarthritis (EMAS). *Clin Rheumatol.* 2021; 40(7):2753–61. doi: 10.1007/s10067-020-05558-7.
20. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2012; 31(2):293–7. doi: 10.1007/s10067-011-1819-x.
21. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA, Citera G, Arturi P, et al. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an Iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(51):e5652. doi: 10.1097/MD.0000000000006485.
22. de Carvalho HMS, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2012; 31(4):687–95. doi: 10.1007/s10067-011-1890-3.

23. Cunha RN, Vieira-Sousa E, Khmelinskii N, Ávila-Ribeiro P, Couto M, Seixas MI, et al. Sex differences in axial spondyloarthritis: data from a Portuguese spondyloarthritis cohort. *ARP Rheumatol.* 2022; 1(1):42-48. PMID: 35633576.
24. Muhsin HY, Al-Humairi RMA, Alshareef DQJ, Ad'hiah AH. Interleukin-22 is up regulated in serum of male patients with ankylosing spondylitis. *Egyptian Rheumatol.* 2022;44 (4):351-355. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2022.07.002>.
25. Shahlaee A, Mahmoudi M, Nicknam MH, Farhadi E, Fallahi S, Jamshidi AR. Gender differences in Iranian patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2015; 34(2):285-93. doi: 10.1007/s10067-013-2439-4.
26. van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(7): 1221-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202431.
27. Webers C, Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Landewe R, van der Heijde D, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55(3):419-28. doi: 10.1093/rheumatology/kev340.
28. Ibáñez Vodnizza S, Visman IM, van Denderen C, Lems WF, Jaime F, Nurmohamed MT, et al. Muscle wasting in male TNF- $\alpha$  blocker naïve ankylosing spondylitis patients: a comparison of gender differences in body composition. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(9):1566-1572. doi: 10.1093/rheumatology/kex187.
27. Rush EC, Goedecke JH, Jennings C, Micklesfield L, Dugas L, Lambert EV, Plank LD. BMI, fat, and muscle differences in urban women of five ethnicities from two countries. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31(8):1232-9. doi: 10.1038/sj.ijo.0803576.
28. Karelis AD, St Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2569-75. doi: 10.1210/jc.2004-0165.
31. Gracey E, Yao Y, Green B, Qaiyum Z, Baglaenko Y, Lin A, et al. Sexual Dimorphism in the Th17 Signature of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3):679-89. doi: 10.1002/art.39464.
32. Huang WN, Tso TK, Kuo YC, Tsay GJ. Distinct impacts of syndesmophyte formation on male and female patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012; 15(2):163-8.
33. Mahendira D, Thavaneswaran A, Carty A, Haroon N, Anton A, Passalent L, et al. Analysis of the effect of the oral contraceptive pill on clinical outcomes in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2014; 41(7):1344-8. doi: 10.3899/jrheum.130996.
34. Jimenez-Balderas FJ, Tapia-Serrano R, Madero-Cervera JI, Murrieta S, Mintz G. Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen therapy. *J Rheumatol.* 1990; 17(4):497-502. PMID: 2348430.

Revista Argentina de

# REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

## Artículo original

### Fatiga en pacientes con espondiloartritis: datos en un centro de atención terciaria en Brasil

#### *Fatigue in patients with spondyloarthritis: data from a tertiary care center in Brazil*

Thelma Larocca Skare<sup>1</sup>, Milena Weber Schiller<sup>2</sup>, Thayná Siqueira Lipiensi<sup>3</sup>, Ana Paula Beckhauser<sup>4</sup>, Juliana Simioni<sup>5</sup>, Renato Nisihara<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ORCID 0000-0002-7699-3542

<sup>2</sup> ORCID 0000-0003-4864-5353

<sup>3</sup> ORCID 0000-0003-2062-9239

<sup>4</sup> ORCID 0000-0002-5960-3258

<sup>5</sup> ORCID 0000-0001-9850-6621

<sup>6</sup> ORCID 0000-0002-1234-8093

<sup>1-6</sup> Escuela Evangélica de Medicina  
Mackenzie Paraná, Curitiba, Brasil

**Palabras clave:** fatiga; espondiloartritis; actividad de la enfermedad.

Revista Argentina de Reumatología  
2024; Vol. 35 (102-109)

#### RESUMEN

**Introducción:** la fatiga es frecuente en los pacientes con espondiloartritis axial (SpA), afectando la calidad de vida y su causa no es completamente comprendida.

**Objetivos:** estudiar factores asociados a la fatiga en pacientes con SpA.

**Materiales y métodos:** se incluyeron pacientes con SpA. La actividad de la enfermedad se constató mediante BASDAI (*Bath Disease Activity Index*), ASDAS-ESR (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-globular sedimentation rate*) y ASDAS-CRP (*proteína C reactiva*). La depresión se midió por CES-D (*Center for Epidemiological Scale-Depression*), la función por BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) y la calidad de vida por el SF-12. El FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue*) se utilizó para medir la fatiga.

**Resultados:** Se incluyeron 74 pacientes con SpA. La fatiga se correlacionó con BASDAI ( $\rho=-0,74$ ); BASFI ( $\rho=-0,74$ ); ASDAS-ESR ( $\rho=-0,55$ ); ASDAS-CRP ( $\rho=-0,54$ ); y CES-D ( $\rho=-0,73$ ). El modelo de regresión múltiple mostró que BASFI ( $\text{coef } \beta -2,60$ ; 95%IC -3,65 a 1,55;  $p<0,0001$ ) y CES-D ( $\text{coef } \beta -0,44$ ; 95%IC 0,09 -0,63 a 0,24;  $p<0,0001$ ) se correlacionaron con FACIT-fatiga, ajustado por ASDAS, artritis periférica, lesiones cutáneas, edad, sexo y años de la enfermedad.

**Conclusiones:** en esta serie, la fatiga en pacientes con SpA se asoció con la capacidad funcional y la depresión.



## ABSTRACT

**Contacto del autor:** Renato Nisihara  
E-mail: renatonisihara@gmail.com;  
renato.nisihara@fempar.edu.br  
Fecha de trabajo recibido: 12/8/2024  
Fecha de trabajo aceptado: 30/12/2024

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

**Key words:** fatigue; spondyloarthritis; disease activity.

**Introduction:** fatigue is common in patients with axial spondyloarthritis (SpA), affecting quality of life, and its cause is not fully understood.

**Objectives:** to estimate variables associated with fatigue in patients with SpA.

**Materials and methods:** patients with SpA were included. Disease activity was assessed using BASDAI (Bath Disease Activity Index), ASDAS-ESR (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-globular sedimentation rate), and ASDAS-CRP (C-reactive protein). Depression was measured by CES-D (Center for Epidemiological Scale-Depression), function by BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), and quality of life by SF-12. FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue) was used to measure fatigue.

**Results:** 74 patients with SpA were included. Fatigue was correlated with BASDAI ( $\rho=-0.74$ ); BASFI ( $\rho=-0.74$ ); ASDAS-ESR ( $\rho=-0.55$ ); ASDAS-CRP ( $\rho=-0.54$ ); and CES-D ( $\rho=-0.73$ ). The multiple regression model showed that BASFI (coef  $\beta$  -2.60; 95%CI -3.65 to 1.55;  $p<0.0001$ ) and CES-D (coef  $\beta$  -0.44; 95%CI 0.09 -0.63 to 0.24;  $p<0.0001$ ) were correlated with FACIT-fatigue, adjusted for ASDAS, peripheral arthritis, skin lesions, age, sex, and years of disease.

**Conclusions:** in this series, fatigue in patients with SpA was associated with functional capacity and depression.

## INTRODUCTION

Fatigue is frequent in patients with rheumatic diseases<sup>1</sup>. Despite this, its cause is not completely understood and seems multifactorial. In the case of rheumatoid arthritis (RA), it is considered an extra-articular manifestation of the disease<sup>2</sup> and is linked to pain, disease activity, sleep disturbance, and depression<sup>3</sup>. A systematic review by Nikolaus et al.<sup>4</sup> found pain, disability, and depression as the most important variables related to fatigue in RA; also, conflicting evidence was observed of its association with inflammatory indicators. In spondyloarthritis (SpA), this problem has been studied less than in RA. In these diseases, fatigue was found to be equal in all SpA subtypes and associated with disease activity measured by the Bath Ankylosing Spondylitis disease activity index (BASDAI)<sup>5</sup>. Others have found that in addition to high disease activity, functional disability and worse mental health were significant associations<sup>6</sup>.

The Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) considered fatigue to be one of the primary outcomes in the quality of life of rheumatic patients, and it recommended that it be measured and treated whenever possible<sup>7</sup>.

In Brazil, a study of fatigue in SpA patients has shown that fatigue levels did not differ according to diverse SpA subtypes. However,

this symptom was more common in females, sedentary patients, and those with worse functionality and quality of life<sup>8</sup>. This data was analyzed ten years ago, and no new reports were published. In addition, there is no evidence of this in our population. Our objective was to estimate the fatigue in patients with axial SpA and its possible associations with epidemiological data, disease activity, depression, functional status, quality of life, and treatments.

## MATERIALS AND METHODS

This is an observational cross-sectional study approved by the Local Committee of Ethics in Research under protocol number 3.003.040. To be included, patients fulfilled the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) classification criteria for axial SpA<sup>9</sup> and were  $\geq 18$  years of age. Pregnant women, patients with associated chronic diseases, and those with untreated hypothyroidism were excluded. The studied group is a convenience sample that includes all SpA patients who have had regular consultations for one year in a single tertiary center.

Patients were invited to participate in the study according to the appointment order. Clinical profile (type of SpA, articular and extra-articular manifestations), epidemiological data (age,



sex, age at disease onset, auto-declared ethnic background, tobacco exposure), laboratory data (ESR or erythrocyte sedimentation rate; CRP or C reactive protein and presence of HLA B27) as well as data on used treatment were collected from the medical records. The Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)<sup>10</sup>, Center for Epidemiological Scale-Depression (CES-D)<sup>11</sup>, 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12)<sup>12</sup> and the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-version 4 (FACIT-F) were recorded<sup>13</sup>. Disease activity was performed by Bath Ankylosing Spondylitis disease activity index (BASDAI)<sup>10</sup>, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-ESR and ASDAS-CRP<sup>14</sup>.

The BASFI is a ten-item questionnaire that analyzes a SpA patient's ability to perform daily activities. Its scores range from 0 (best scenario) to 10 (severe disability)<sup>10</sup>. The CES-D is a self-reported questionnaire that evaluates depression. Its twenty questions range from 0 to 60, with higher scores indicating more symptomatology. Values between 15 and 21 indicate mild to moderate depression, and over 21 indicate major depression<sup>11</sup>.

The BASDAI is an activity index considering fatigue, axial and peripheral pain, enthesitis, and duration and intensity of morning stiffness). Values  $\geq 4$  are classified as high activity<sup>10</sup>. ASDAS-ESR and ASDAS-CRP are activities indexes that value axial and peripheral pain, the degree of morning stiffness, a VAS (visual analogic scale) on general health and ESR or CRP values. Patients with ASDAS-ESR and ASDAS-CRP  $\leq 1.3$  considered to have inactive disease. Values between  $\geq 1.3$  and  $< 2.1$ ; between  $\geq 2.1$  and  $< 3.5$ ; and  $\geq 3.5$  were considered as with low, high and very high disease activity respectively<sup>14</sup>.

The FACIT-total (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – version 4) is an instrument that ranges from 0-160 and has the result obtained through 40 questions, each of them scoring from 0 to 4. The subscale FACIT-fatigue (a thirteen-item questionnaire ranging from 0-52) was used to estimate fatigue. The FACIT-fatigue takes into account symptoms from the last seven days. Lower results mean a higher degree of fatigue<sup>13</sup>.

All these instruments were translated into Portuguese and validated in the Brazilian population<sup>15-18</sup>.

Data distribution was analyzed by the

Shapiro Wilk test. Nominal variables were expressed in percentages. Continuous variables were presented through central tendency and respective measures of dispersion: mean and standard deviation if the sample had a normal distribution and median and interquartile range if the distribution was non-normal. A comparison of two continuous data was done using the Mann-Whitney test. More than two continuous variables were compared using the Kruskal-Wallis test, followed by Dunn's multiple comparison tests for adjusted p values. Correlations between FACIT-fatigue with BASDAI, ASDAS, ESR, CRP, SF-12, and CES-D were performed using the Spearman test. A multiple regression model was used to evaluate the values of FACIT-fatigue according to variables that were associated with  $p < 0.1$ . The adopted significance was 5%. The statistical analysis was performed with the MedCalc® Statistical Software version 22.001 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

## RESULTS

A sample of 74 patients with radiographic axial SpA was included. Its main characteristics are shown in table 1. In this sample, the median BASDAI was 3.0 (IQR = 1.6-5.2); the mean ASDAS-ESR was  $2.7 \pm 0.96$ , and the mean ASDAS-CRP was  $2.5 \pm 1.00$ . According to the BASDAI, 39.1% of the patients had active disease. Regarding ASDAS CRP, 18.9% had low activity, 51.34% had high activity, and 18.9 had very high activity. In the case of ASDAS ESR, 21.6% had low activity, 47.2% had high activity, and 27% had very high activity.

The median BASFI was 2.8 (IQR=0.67-5.32); the median SF-12 physical domain was 40.9 (IQR=30.7-50.0); the median SF-12 mental domain was 47.2 (IQR=34.3-49.2). The median CES-D was 9.0 (IQR=1.0-23.0); seven (9.4%) patients showed CES-D scored between 15-21 (mild to moderate depression) and in 21 (28.3%) it was over 21 (major depression). The median value of FACIT-total was 129.7 (IQR=95.7-149.2), and of FACIT-fatigue was 45.9 (IQR=25.7-50.0).

Table 2 shows the correlations between fatigue measured by FACIT-fatigue and the studied variables. This table demonstrated that activity indexes (ASDAS-ESR and ASDAS-CRP) correlated well with fatigue but not the isolated values of ESR and CPR. Quality of life (both physical and mental), depression, and

functionality are also correlated with fatigue values.

Table 3 shows the values of FACIT-fatigue according to the activity indexes when the disease was classified according to the activity level, confirming the results in Table 2.

Table 4 shows the associated clinical variables and the main medications used to treat axial and extra-axial manifestations of these patients at the time of data collection. It shows that patients with associated peripheral arthritis and those using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) had lower values in FACIT-fatigue.

The comparison of FACIT-fatigue according to

sex showed that females had median values of 45.0 (IQR=18.5-50.0) and men 44.5 (IQR=30.0-50.0) without statistically significant ( $p=0.61$ ). Patients with work incapacity (total or partial) had median FACIT-fatigue of 34.0 (IQR=18.0-50.0) and those without it of 46.0 (IQR=32.0-50.5) being statistically significant ( $p=0.03$ ).

The multiple regression model showed that BASFI (coef  $\beta$  -2.60; 95%IC -3.65 to 1.55;  $p<0.0001$ ) and CES-D (coef  $\beta$  -0.44; 95%IC 0.09 -0.63 to 0.24;  $p<0.0001$ ) correlated with FACIT-fatigue, adjusting by ASDAS CRP, ASDAS ESR, peripheral arthritis, cutaneous lesions, age, gender, and disease duration (table 5).

Females, n (%)	34 (45.9%)	
Males, n (%)	40 (54%)	
<b>Ethnic background, n (%)</b>		
Caucasians	69 (93.2%)	
Afro descendants	4 (5.4%)	
Asiatic	1 (1.3%)	
Age in years, mean (SD)	50.6±12.4	
Disease duration in years, median (IQR)	9.5 (5.0-12.2)	
Exposed to tabaco (current and ex-smokers), n (%)	40 (54%)	
<b>Spondyloarthritis manifestations, n (%)</b>		
Peripheral arthritis	42 (56.7%)	
Uveitis	26 (35.1%)	
Psoriasis	27 (36.4%)	
Inflammatory bowel disease	4 (5.4%)	
HLA B27 positivity, n (%)	33/60 (55%)	
<b>Working status, n (%)</b>		
	With labor incapacity (total or partial)	25 (33.7%)
	Without labor incapacity	49 (66.2%)
Erythrocyte sedimentation rate - mm, median (IQR)	24.0 (13.7-43.5)	
C reactive protein - mg/dL, median (IQR)	3.7 (1.5-10.8)	
<b>Used medications, n (%)</b>		
NSAID	22 (29.7%)	
Methotrexate	17 (22.9%)	
Sulfasalazine	8 (10.8%)	
Leflunomide	7 (9.4%)	
Anti TNF alpha drugs	34 (45.9%)	
Secuquinumab	4 (5.4%)	
Glucocorticoid	2 (2.7%)	

NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs; IQR= interquartile range; SD= standard deviation; n= number; IBD= inflammatory bowel disease.

**Table 2: Correlation of FACIT-fatigue with disease activity, function, depression and quality of life.**

	Spearman Rho	95%CI	P
BASFI	-0.74	-0.83 to -0.61	<0.0001
ASDAS-CRP	-0.54	-0.68 to -0.34	<0.0001
ASDAS-ESR	-0.55	-0.69 to -0.36	<0.0001
SF-12 (mental domain)	0.60	0.42 to 0.73	<0.0001
SF-12 (physical domain)	0.73	0.60 to 0.82	<0.0001
CES-D	-0.73	-0.82 to -0.60	<0.0001
Erythrocyte sedimentation rate	-0.07	-0.30 to +0.16	0.54
C reactive protein	0.04	-0.20 to +0.28	0.72

BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS= Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ESR= Erythrocyte sedimentation rate; CRP= C reactive protein; SF-12=12-Item Short-Form Health Survey); CES-D=Center for Epidemiological Scale – Depression; FACIT= Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

**Table 3: FACIT-fatigue values according to degree of disease activity.**

Instrument		FACIT-fatigue - Median (IQR)	P
ASDAS CRP			
	Inactive	50 (45.2-51.5)	0.001*
	Low activity	50.0 (37.7-52.0)	
	High activity	45.0 (29.0-52.0)	
	Very high activity	13.5 (9.7-35.2)	
ASDAS ESR			
	Inactive	52.0 (46.0-52.0)	0.0001**
	Low activity	50.0 (44.2-51.7)	
	High activity	45.0 (30.0-52.0)	
	Very high activity	21.5 (9.2-38.5)	

\* Differences between inactive vs very high activity (adjusted  $p = 0.009$ ) and low activity vs very high activity (adjusted  $p = 0.002$ ).

\*\* Differences between inactive disease vs very high activity (adjusted  $p = 0.01$ ); low activity vs very high activity (adjusted  $p = 0.0005$ ) and high activity vs very high activity (adjusted  $p = 0.006$ ).

IQR= interquartile range.

**Table 4: Values of fatigue measured by FACIT-fatigue according to extra axial manifestations, presence of B27 and used medications.**

	With the variable Median (IQR)	Without the variable Median (IQR)	P
Peripheral arthritis	39.5 (19.0-49.2)	48.5 (36.2-51.0)	0.01
Psoriasis	33.5 (18.5-49.2)	45.0 (32.5-50.0)	0.09
Uveitis	43.5 (29.7-50.0)	45.0 (24.2-50.0)	0.99
Inflammatory bowel disease	45.0 (44.0-51.0)	43.0 (25.0-50.0)	0.21
Presence of HLA B27 (n=60)	45.0 (31.0-50.0)	45.0 (25.0-51.0)	0.68
Used medications			
Methotrexate	45.0 (27.0-50.0)	44.0 (25.5-50.0)	0.70
Sulfasalazine	43.5 (35.2-48.7)	45.0 (25.0-50.0)	0.92
Leflunomide	49.0 (34.0-52.0)	45.0 (25.0-50.0)	0.49
Anti TNF-alpha drugs	39.5 (28.0-50.0)	45.0 (24.5-50.0)	0.75
NSAIDs	29.9 (13.7-49.2)	45.5 (34.5-50.0)	0.01

NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; IQR= interquartile range.

**Table 5: Multiple regression model using FACIT-Fatigue as dependent variable.**

	$\beta$	SE	95%CI	P
ASDAS CRP	-0,83	2.23	-5.47 to -3.44	0.61
ASDAS ESR	-1,48	1.64	-4.12 to 2.45	0.37
BASFI	-2.60	0.52	-3.65 to 1.55	<0.0001
CES-D	-0.44	0.09	-0.63 to 0.24	<0.0001
Peripheral arthritis	-2.23	2.05	-6.33 to 1.86	0.27
Cutaneous lesions	2,97	2.38	-1,78 to 7,73	0.21
Age	0,07	0.09	-0.10 to 0.26	0.10
Disease duration	0.12	0.14	-0.16 to 0.41	0.39
Sex	-0.44	1,91	-4,28 to 3,39	0.81
R2 = 0.77; R2 adjusted=0.73				

BASFI= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ASDAS= Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ESR= Erythrocyte sedimentation rate; CRP= C reactive protein; CES-D=Center for Epidemiological Scale – Depression; FACIT= Functional Assessment of Chronic Illness Therapy .

## DISCUSSION

These study results indicated that fatigue in patients with SpA was linked to disease activity, functional index, mood disorders, peripheral arthritis, and NSAID use, but not among anti-TNF-alpha users. Additionally, fatigue negatively impacted the physical and mental quality of life and employability.

Fatigue has been described as a state of tiredness and reduced strength, frequently associated with lethargy, irritability, and cognitive dysfunction<sup>19,20</sup>. Its importance has been recognized for many years, as shown in a survey done in 1950 among ankylosing spondylitis patients. This survey showed that fatigue has been pointed out as the third most crucial incapacitating symptom after stiffness and pain<sup>21</sup>. In recent years, despite the important progress in the pathophysiology and treatment of SpA, fatigue remains poorly managed, and many patients feel this symptom is ignored by their clinicians<sup>22</sup>. Part of this issue results from difficulties in understanding the underlying mechanisms, including inflammatory process/pro-inflammatory cytokines and/or psychological distress<sup>23</sup>.

The present study found a negative correlation between the FACIT-fatigue scale and ASDAS-CRP and ASDAS-ESR but not with ESR and CRP. This inconsistency may be because ASDAS CRP or ESR takes into account other variables, such as pain, stiffness, and a feeling of general health, that are not necessarily associated with inflammation. On the other hand, ESR and CRP are unspecific inflammatory markers that any other concomitant inflammatory process may influence.

Other authors have found an association of fatigue with BASDAI and ASDAS. Bedaiwi et al.<sup>24</sup> found fatigue associated with disease activity in a sample that also included patients with non-radiographical SpA. Dagfinrud et al.<sup>25</sup> found an association of fatigue with self-reported measures of disease activity but not with clinical measures of inflammation. López-Medina et al.<sup>26</sup> found an association of fatigue not only with disease activity but also with female sex and with emotional components. We did not associate fatigue with females but found a correlation with the values of CES-D. Schneeberger et al.<sup>6</sup> stated that depression was the main determinant of fatigue in their ankylosing spondylitis cohort; Aissaoui et al.<sup>27</sup> also linked fatigue to mood disorder and sleep disturbance but found that disease activity seems to be the major determinant. The preponderance of disease activity over other variables was also noted by Günaydin et al.<sup>28</sup>. Although this study found a correlation between fatigue and disease activity, the multiple variable analysis did not show this association. The same was observed with the presence of peripheral arthritis.

Like our series, another Brazilian cohort<sup>8</sup> observed that functionality and quality of life were associated with fatigue. However, unlike in our study, females were also associated with fatigue. Perhaps the small sample in our series did not have enough power to evidence this association.

A Canadian study with 681 individuals with SpA has shown that the use of anti-TNF-alpha

drugs, although producing some decrease in fatigue, did not benefit the majority of patients<sup>24</sup>. We could not prove any beneficial effect of anti-TNF-alpha drugs. However, we found that patients using NSAIDs had lower scores on the FACIT-fatigue scale. The inhibition of prostaglandin has shown to be helpful in the treatment of chronic fatigue stress-induced behavioral alterations in mice<sup>29</sup>. In addition, some authors have found positive correlations between COX-2 production by human peripheral blood lymphocytes and the severity of chronic fatigue syndrome, proposing that these patients should be treated with prostaglandin inhibitors<sup>30</sup>. Dernis-Labous et al.<sup>31</sup> showed that NSAIDs strongly reduced pain and improved functional impairment but that changes in fatigue were of low magnitude. The association of prostaglandin levels in fatigue of SpA is unclear and deserves further studies.

The present study also showed that fatigue negatively influenced patients' quality of life and working capacity. Espahbodi et al.<sup>32</sup>, studying axial spondylarthritis patients from the UK, found that work productivity and impairment were associated with fatigue and suggested that improving this symptom is important to enhance work status. Early interventions that combine pharmacological treatment controlling pain, inflammation, and depression with nonpharmacological interventions such as energy management education, cognitive behavioral therapy, and exercise may help to improve the patient's quality of life<sup>33</sup>.

This work has some limitations: the small number of subjects, its cross-sectional design, the lack of patients treated with glucocorticoids and secukinumab, and its lack of data on BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). In addition, considering the epidemiology of radiographic axial SpA, the male sample was underrepresented. The authors believed this is because females are more cooperative with data collection. Moreover, the sample did not have patients with non-radiographic SpA. Despite this, it highlights the strong association of fatigue with functional index, and depression. Moreover, it brings to attention the need to study the role of NSAID in this context.

## CONCLUSIONS

In conclusion, in this sample, similar to other series, fatigue in SpA patients was associated with functional index and depression.

*This study did not receive funding.*

## BIBLIOGRAPHY

1. Ali S, Matcham F, Irving K, Chalder T. Fatigue and psychosocial variables in autoimmune rheumatic disease and chronic fatigue syndrome: A cross-sectional comparison. *J Psychosom Res.* 2017; 92:1-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2016.11.002.
2. Mayoux-Benhamou MA. Fatigue and rheumatoid arthritis. *Ann Readapt Med Phys.* 2006; 49(6):301-4, 385-8. doi: 10.1016/j.annrmp.2006.04.011.
3. Katz P, Margaretten M, Trupin L, Schmajuk G, Yazdany J, Yelin E. Role of sleep disturbance, depression, obesity, and physical inactivity in fatigue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016; 68(1):81-90. doi: 10.1002/acr.22577.
4. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65(7):1128-46. doi: 10.1002/acr.21949.
5. Da Costa D, Dritsa M, Ring A, Fitzcharles MA. Mental health status and leisure-time physical activity contribute to fatigue intensity in patients with spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(6):1004-8. doi: 10.1002/art.20841.
6. Schneeberger EE, Marengo MF, Dal Pra F, Maldonado Cocco JA, Citera G. Fatigue assessment and its impact in the quality of life of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):497-501. doi: 10.1007/s10067-014-2682-3. doi: 10.1007/s10067-014-2682-3.
7. Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease P, Landewé R, Kiltz U, et al. The ASAS-OMERACT core domain set for axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(6):1342-1349. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.021.
8. Bianchi WA, Elias FR, Carneiro S, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JA, et al. Assessment of fatigue in a large series of 1492 Brazilian patients with Spondyloarthritis. *Mod Rheumatol.* 2014; 24(6):980-4. doi: 10.3109/14397595.2014.906049
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J et al. The development of assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
10. Pimentel-Santos FM, Pinto T, Santos H, Barcelos A, Cunha I, Branco JC, et al. Portuguese version of the Bath indexes for ankylosing spondylitis patients: a cross-cultural adaptation and validation. *Clin Rheumatol.* 2012; 31:341-6. doi: 10.1007/s10067-011-1864-5.
11. da Silveira DX, Jorge MR. Reliability and factor structure of the Brazilian version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression. *Psychol Rep.* 2002; 91(3 Pt 1):865-74. doi: 10.2466/pr0.2002.91.3.865.



12. Andrade TL, Camelier AA, Rosa FW, Santos MP, Jezler S, Pereira e Silva JL. Applicability of the 12-Item Short-Form Health Survey in patients with progressive systemic sclerosis. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(4):414-22. doi: 10.1590/s1806-37132007000400010.
13. Ishikawa NM, Thuler LC, Giglio AG, Baldotto CS, de Andrade CJ, Derchain SF. Validation of the Portuguese version of functional assessment of cancer therapy-fatigue (FACT-F) in Brazilian cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010 Apr;18(4):481-90. doi: 10.1007/s00520-009-0697-0.
14. Machado PM, Landewé R, Heijde DV. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(10):1539-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184
15. Pereira da Costa I, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al. Evaluation of performance of BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) in a Brazilian cohort of 1,492 patients with spondyloarthritis: data from the Brazilian Registry of Spondyloarthritis (RBE). *Rev Bras Reumatol*. 2015 Jan-Feb;55(1):48-54. doi: 10.1016/j.rbr.2014.05.005.
16. Garcez Cusmanich K, Kowalski SC, Lopes Gallinaro A, Goldenstein-Schainberg C, Avila Lima E Souza L, Gonçalves CR. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian-Portuguese version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *Rev Bras Reumatol*. 2012 Oct;52(5):733-41.
17. Tavares Batistoni SS, Liberalesso Neri A, Bretas Cupertino APF. Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale among Brazilian elderly. *Rev Saude Publica*. 2007 Aug;41(4):598-605. doi: 10.1590/s0034-89102007000400014.
18. Lucchetti G, Lamas Granero Lucchetti A, Piasseschi de Bernardin Gonçalves J, Vallada HP. Validation of the Portuguese version of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being scale (FACIT-Sp 12) among Brazilian psychiatric inpatients. *J Relig Health*. 2015 Feb;54(1):112-21. doi: 10.1007/s10943-013-9785-z.
19. Chauffier K, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhaï M, Koumakis E, et al. Fatigue in spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(6):864-70. PMID: 24144262
20. Husted JA, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD: Occurrence and correlates of fatigue in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1553-8. doi: 10.1136/ard.2008.098202.
21. Calin A, Edmunds L, Kennedy LG: Fatigue in ankylosing spondylitis - why is it ignored? *J Rheumatol*. 1993; 20: 991-5. PMID: 8350337
22. Druce KL, Aikman L, Dilleen M, Burden A, Szczypa P, Basu N. Fatigue independently predicts different work disability dimensions in etanercept-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1):96. doi: 10.1186/s13075-018-1598-8.
23. Gossec L, Dougados M, D'Agostino MA, Fautrel B. Fatigue in early axial spondyloarthritis. Results from the French DESIR cohort. *Joint Bone Spine*. 2016; 83(4):427-31. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.07.012.
24. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayeaerast R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: Analysis from a longitudinal observation cohort. *J Rheumatol*. 2015; 42(12):2354-60. doi: 10.3899/jrheum.150463.
25. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengschoel AM. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum*. 2005;53(1):5-11. doi: 10.1002/art.20910.
26. López-Medina C, Schiotis RE, Font-Ugalde P, Castro-Villegas MC, Calvo-Gutiérrez J, Ortega-Castro R, et al. Assessment of fatigue in spondyloarthritis and its association with disease activity. *J Rheumatol*. 2016; 43(4):751-7. PMID: 26879350
27. Aissaoui N, Rostom S, Hakkou J, Berrada Ghziouel K, Bahiri R, Abouqal R, et al. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status, and sleep disturbance. *Rheumatol Int*. 2012; 32(7):2117-24. doi: 10.1007/s00296-011-1928-5.
28. Günaydin R, Göksel Karatepe A, Çeşmeli N, Kaya T. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(9):1045-51. doi: 10.1007/s10067-009-1204-1.
29. Kumar A, Kumari B, Kumar P. Protective effects of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors in an animal model of chronic stress. *Neurosci Bull*. 2010; 26(1):17-27. doi: 10.1007/s12264-010-0713-x.
30. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Bosmans E. Not in the mind but in the cell: increased production of cyclooxygenase-2 and inducible NO synthase in chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007; 28(4):463-9. PMID: 17693978
31. Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M. Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42(12):1523-8. doi: 10.1093/rheumatology/keg421.
32. Espahbodi S, Bassett P, Cavill C, Freeth M, Hole J, Sengupta R. Fatigue contributes to work productivity impairment in patients with axial spondyloarthritis: a cross-sectional UK study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35(4):571-8. PMID: 28240589
33. Connolly D, Fitzpatrick C, O'Shea F. Disease activity, occupational participation, and quality of life for individuals with and without severe fatigue in ankylosing spondylitis. *Occup Ther Int*. 2019; 2019:3027280. doi: 10.1155/2019/3027280.

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 Asociados:

Ignacio Gandino

Enrique Soriano Guppy

### Editora de Sección:

María 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 financiado 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 250 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 debe-

rá estar identificado en el paquete de archivos enviado.

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

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

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

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

#### Editorial

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

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

#### Artículo Original

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

1. Título en castellano
2. Título en inglés
3. Autores: Apellido y nombre. Si el estudio es multicéntrico, deberá agregarse la cita (numérica en superíndice) y luego, al finalizar la lista de autores, se detallará el lugar de pertenencia en el orden citado.
4. Mail de contacto. Es recomendable que sea el del primer autor.
5. Resumen en castellano de hasta 250 palabras.
6. Palabras clave en castellano.
7. Resumen en inglés de hasta 250 palabras.
8. Palabras clave en inglés.
9. Artículo propiamente dicho: debe constar de introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía. Se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas. Las figuras y las tablas deben estar intercaladas en el texto de acuerdo a su orden de citación (no todo al final del texto)
10. En Material y métodos, en el caso de un artículo original, no olvidar de describir el método estadístico. Tampoco debe omitirse si el estudio contó con un consentimiento informado y fue aprobado por un comité de ética. Todos los estudios con pacientes en los cuales haya habido una intervención o se hayan manipulado datos sensibles debe contener una aprobación ética que deberá estar indicada en el trabajo.
11. La discusión debe ser pertinente y orientada hacia el tema investigado. La conclusión debe ser breve y basada en el trabajo realizado.
12. Si hubo conflictos de interés o aportes financieros al estudio, estos deben ser aclarados.
13. Las citas bibliográficas deben contemplar el estándar siguiente al momento de redactarlas. Ejemplo: *Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al.*



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

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

#### Actualizaciones/ Revisiones

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

Constará de:

1. Título en castellano
2. Título en inglés
3. Autores: Apellido y nombre. Si el estudio es multicéntrico, deberá agregarse la cita (numérica en superíndice) y luego, al finalizar la lista de autores, se detallará el lugar de pertenencia en el orden citado.
4. Mail de contacto. Es recomendable que sea el del primer autor.
5. Resumen en castellano de hasta 250 palabras.
6. Palabras clave en castellano.
7. Resumen en inglés de hasta 250 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

