

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 36 • Volumen 36 • Nº 2 • Abril-junio de 2025 ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de **Reumatología**

• ARTÍCULOS ORIGINALES

Valoración de la calidad del sueño
en pacientes con artritis reumatoide,
espondiloartritis y lupus eritematoso sistémico:
estudio del Noreste Argentino

Desarrollo de esclerosis sistémica
en pacientes con síndrome de Sjögren primario
y fenómeno de Raynaud

Tasa de retención de metotrexato en pacientes
con artritis reumatoide y artritis psoriásica

Trombosis inducida por vacunas contra
la COVID-19 y adherencia de los reumatólogos
argentinos a las guías de recomendación
de vacunación vigentes

• CASOS CLÍNICOS

Trombosis aórtica en una
mujer con arteritis de
Takayasu, ¿manifestación
inusual o compromiso
paraneoplásico?
Reporte de caso

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

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, of. B (1406), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

www.lugoneseditorial.com.ar



Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

Presidente:

Dr. Gustavo Casado

Vicepresidente:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

Presidente Anterior:

Dr. Guillermo Berbotto

Secretario:

Dr. Javier Rosa

Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

Tesorera:

Dra. Cecilia Asnal

Protesorera:

Dra. Anastasia Secco

Vocales Titulares:

Dra. Fabiana Montoya

Dra. Vanesa Cosentino

Dra. María Victoria Martire

Dr. Juan Carlos Raggio

Vocales suplentes:

Dr. Marcelo Audisio

Dra. Etel Saturansky

Comisión Revisora de Cuentas Titulares:

Dr. Alejandro Navarta

Dr. Marcos Méndez

Suplente:

Dr. Emilio Buschiazzo

Representantes de Filiales:

ARNEA:

Dr. Pablo Finucci Curi

ARPBA:

Dra. María Victoria Martire

CABA:

Dra. Fabiana Montoya

CastSELar:

Dr. Juan Flores

Córdoba:

Dr. Marcelo Audisio

Cuyo:

Dr. Alejandro Navarta

Salto-Jujeña:

Dr. Emilio Buschiazzo

Santa Fe:

Dr. Juan Carlos Raggio

SUR:

Dr. Marcos Méndez

Tucumán:

Dra. Cecilia Goizueta

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

Representante de Pediatría ante la SAR

Dra. Marcela Álvarez

Comité Científico

Dra. Victoria Martire,

Dr. Edson Velozo

Sociedad Argentina de Reumatología

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

Tel.: 4371-1759/1643; e-mail: sociedad@reumatologia.org.ar; sitio web: www.reumatologia.org.ar

Sumario

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Valoración de la calidad del sueño en pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis y lupus eritematoso sistémico: estudio del Noreste Argentino

Ariana Ringer, María Noelia Antoniol, Nora Aste, Emilio Pablo Ignacio Benavente, Josefina Gallino, María Marcela Schmid, Marianela Eliana Mauri, Adriana Seewald, Úrsula Vanesa Paris, Maximiliano Bravo, Erika Roxana Catay, María Emilia Sattler, Vanina Góngora, Pablo Finucci Curi, Edson Javier Velozo.....31

- Desarrollo de esclerosis sistémica en pacientes con síndrome de Sjögren primario y fenómeno de Raynaud

Andrés Martínez Perdomo, Julieta Morbiducci, Constanza Arguissain, Marisel Bejarano, María Natalia Tamborenea, Anastasia Secco.....38

- Tasa de retención de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica

Amanda Collere Melara, Vitor Itiro Ishisak, Thelma Larocca Skare, Ana Paula Beckhauser, Bárbara Stadler Kahlw.....44

- Trombosis inducida por vacunas contra la COVID-19 y adherencia de los reumatólogos argentinos a las guías de recomendación de vacunación vigentes

Carolina A. Isnardi, Rosana Quintana, Alejandro Brigante, Natalia Zamora, Guillermo J. Pons-Estel51

CASOS CLÍNICOS

- Trombosis aórtica en una mujer con arteritis de Takayasu, ¿manifestación inusual o compromiso paraneoplásico? Reporte de caso

Alejandro Arango, Luisa Giraldo, José Puerta, Carlos Giraldo, Jhon Cataño56

Summary

ORIGINAL ARTICLES

- Assessment of sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, spondylarthritis and systemic lupus erythematosus: Northeast Argentine study

Ariana Ringer, María Noelia Antoniol, Nora Aste, Emilio Pablo Ignacio Benavente, Josefina Gallino, María Marcela Schmid, Marianela Eliana Mauri, Adriana Seewald, Úrsula Vanesa Paris, Maximiliano Bravo, Erika Roxana Catay, María Emilia Sattler, Vanina Góngora, Pablo Finucci Curi, Edson Javier Velozo.....31

- Development of systemic sclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome and Raynaud's phenomenon

Andrés Martínez Perdomo, Julieta Morbiducci, Constanza Arguissain, Marisel Bejarano, María Natalia Tamborenea, Anastasia Secco.....38

- Methotrexate retention rate in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis

Amanda Collere Melara, Vitor Itiro Ishisak, Thelma Larocca Skare, Ana Paula Beckhauser, Bárbara Stadler Kahlw.....44

- COVID-19 vaccine-induced thrombosis and adherence of Argentine rheumatologists to current vaccination recommendation guidelines

Carolina A. Isnardi, Rosana Quintana, Alejandro Brigante, Natalia Zamora, Guillermo J. Pons-Estel51

CLINICAL CASES

- Aortic thrombosis in a woman with Takayasu arteritis, unusual manifestation or paraneoplastic involvement? Case report

Alejandro Arango, Luisa Giraldo, José Puerta, Carlos Giraldo, Jhon Cataño56

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Valoración de la calidad del sueño en pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis y lupus eritematoso sistémico: estudio del noreste argentino

Assessment of sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, spondylarthritis and systemic lupus erythematosus: Northeast Argentine study

Ariana Ringer¹, María Noelia Antoniol², Nora Aste³, Emilio Pablo Ignacio Benavente⁴, Josefina Gallino⁵, María Marcela Schmid⁵, Marianela Eliana Mauri⁵, Adriana Seewald⁶, Úrsula Vanesa Paris⁶, Maximiliano Bravo⁷, Erika Roxana Catay⁷, María Emilia Sattler⁸, Vanina Góngora⁸, Pablo Finucci Curi⁸, Edson Javier Velozo⁹

RESUMEN

Introducción: las patologías autoinmunes y sus tratamientos pueden relacionarse con la calidad del sueño.

Objetivos: evaluar la calidad del sueño en pacientes con artritis reumatoide (AR), espondiloartritis (SpA) y lupus eritematoso sistémico (LES) a través del cuestionario de Pittsburgh de calidad del sueño (PSQI) en las provincias del noreste argentino.

Materiales y métodos: estudio multicéntrico (filial ARNEA), transversal, analítico y descriptivo. Se incluyeron pacientes con AR, SpA y LES. Se evaluó la calidad del sueño mediante PSQI. Se registraron índices de actividad, cronicidad y tratamientos para cada patología. Se realizó un análisis descriptivo y multivariado.

Resultados: se evaluaron 163 pacientes. Predominó la AR, seguida del LES. Según el PSQI, la calidad del sueño fue mala en un 77,3% y el 65% refirió múltiples problemas del sueño. En los pacientes con AR se observó una asociación estadísticamente significativa entre mayor DAS28 y mala calidad del sueño (OR 3.06; IC 95% 1,37-6,84; p=0,006). El uso de corticoides se asoció con un mayor PSQI. No hubo diferencias en la calidad del sueño ni el PSQI según patologías.

Conclusiones: la mala calidad del sueño fue altamente prevalente en pacientes con patologías autoinmunes, especialmente en aquellos con mayor actividad inflamatoria. Es importante incorporar la evaluación del sueño en la práctica clínica habitual.

ABSTRACT

Introduction: autoimmune pathologies (AP) and their treatments can be related to sleep quality.

Objectives: the aim of the study was to evaluate sleep quality in patients with rheumatoid arthritis (RA), spondyloarthritis (SpA), and systemic lupus erythematosus (SLE) using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire in the northeastern provinces of Argentina.

¹ Consultorio Privado de Reumatología, Colón, Entre Ríos, Argentina

² Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Instituto de Cirugía Ambulatoria (ICA), Resistencia, Chaco, Argentina

⁴ Hospital de Alta Complejidad Juan Domingo Perón, Formosa, Argentina

⁵ Hospital Ángela I. de Llano, Ciudad de Corrientes, Corrientes, Argentina

⁶ Hospital de Agudos Dr. Ramón de Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina

⁷ Centro Moreno, Ciudad de Formosa, Formosa, Argentina

⁸ Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina

⁹ Sanatorio y Universidad Adventista del Plata, Libertador San Martín, Entre Ríos, Argentina

¹⁻⁹ Filial Asociación de Reumatología del noreste argentino (ARNEA)

Palabras clave: artritis reumatoide; remisión; inhibidores de Janus quinasa; costo por respondedor.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (31-37)

Contacto de la autora: Ariana Ringer
E-mail: aruris15151@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 28/10/2024
Fecha de trabajo aceptado: 29/05/2025

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

Key words: sleep quality; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; systemic lupus erythematosus.

Materials and methods: multicenter study (ARNEA), cross-sectional, analytical-descriptive. Patients with RA, SpA and SLE were included. Sleep quality was assessed using PSQI. Activity, chronicity and treatment indices were recorded for each pathology. A descriptive, univariate and multivariate analysis was carried out.

Results: 163 patients were evaluated, RA predominated, followed by SLE. According to PSQI, sleep quality was poor in 77.3%, 65% reported multiple sleep problems. A statistically significant association was observed in patients with higher DAS28 and poor sleep quality OR 3.06; IC95%1.37-6.84; $p=0.006$). The use of corticosteroids was associated with a higher PSQI. There were no differences in sleep quality or PSQI according to PA.

Conclusions: poor sleep quality was highly prevalent among patients with AP, especially in those with higher inflammatory activity and functional impairment. It is important to incorporate sleep assessment into routine clinical practice.

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos demostraron que las alteraciones del sueño han aumentado en las últimas décadas¹⁻³. Además del distrés psicosocial, se sabe que determinadas patologías, así como el uso de diversos fármacos y el incremento de la edad de las personas, son factores que influyen en la calidad del sueño¹⁻⁵.

Para la valoración de la calidad del sueño existen métodos objetivos, como la polisomnografía y métodos subjetivos, como los test de calidad del sueño, entre ellos, el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI, cuestionario de Pittsburgh de calidad del sueño)^{6,7}.

Diversos estudios han valorado la calidad del sueño en pacientes con artritis reumatoide (AR) y otras patologías autoinmunes, pero hay escasa evidencia en lo que respecta a la evaluación comparativa entre las diferentes patologías con los distintos grados de actividad de las mismas, y en relación con los fármacos inmunosupresores utilizados en reumatología⁶⁻¹².

Los corticoides son conocidos alteradores del ciclo sueño-vigilia, principalmente cuando se ingieren a dosis altas o fuera de los horarios estipulados como picos fisiológicos (por ejemplo 8-9 a. m.). En el caso del metotrexato, como posible efecto colateral puede provocar somnolencia diurna, con afectación del sueño nocturno. Otras drogas también han sido referidas como potenciales perturbadoras del sueño¹³⁻¹⁷.

El PSQI incluye un puntaje global de 21 ítems en siete áreas: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, disturbios del sueño (como dolor, dificultades respiratorias, etc.), uso de medicaciones para dormir y disfunciones del sueño en el día (como somnolencia o falta de energía)⁶⁻⁷.

El objetivo del trabajo fue evaluar la calidad del sueño en pacientes con AR, espondiloartritis (SpA) y lupus eritematoso sistémico (LES) a través del cuestionario PSQI en las provincias del noreste argentino.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico (Asociación de Reumatología del Noreste Argentino, filial ARNEA), transversal y analítico-descriptivo.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, concurrentes a los servicios o consultorios de Reumatología de las provincias pertenecientes a la filial ARNEA (Entre Ríos, Corrientes, Chaco, Formosa y Misiones), con diagnóstico de AR, SpA y LES según criterios del *American College of Rheumatology* y la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (ACR/EULAR 2010), del *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS 2010) y EULAR/ACR 2019 respectivamente, que estuvieran de acuerdo en contestar el cuestionario, previa aceptación por consentimiento informado.

Se excluyeron pacientes con patología orgánica que alterara el sueño, como apnea obstructiva del sueño u otras detectadas por polisomnografía, obesidad y alteraciones cognitivas que impidieran recordar sus patrones de sueño.

De manera anónima se evaluó la calidad del sueño mediante el PSQI, y se consideró buena calidad del sueño a los valores comprendidos entre 0 y 4, y mala calidad del sueño a los comprendidos entre 5 y 21. Se registraron índices de actividad, cronicidad y tratamientos para cada patología.

Al ingresar el paciente a la consulta, el reumatólogo completó la ficha básica reumatológica con la siguiente información: datos demográficos, patología autoinmune, scores de

actividad y cronicidad de la misma, fármacos reumatológicos y para el tratamiento del dolor.

Se realizó estadística descriptiva con media y desvío estándar (DE) para variables continuas y frecuencias (n) y porcentajes para variables categóricas. La variable calidad del sueño se expresó como variable continua y se categorizó como “buena” y “mala”, siendo de 0 a 4 el equivalente a “buena calidad del sueño” y de 5 a 21 a “mala calidad del sueño”. Se dividió la población en buena y mala calidad del sueño, y se utilizaron X^2 y test de Fisher para comparar variables categóricas y T de Student para muestras independientes para variables continuas. Se efectuó una matriz de correlación de Pearson entre DAS28 y PSQI como variable continua. En el subgrupo de pacientes con AR, se realizó una regresión logística para identificar factores asociados a la mala calidad del sueño. Luego de un análisis bivariado, las variables seleccionadas para el modelo fueron las estadísticamente significativas y los tratamientos realizados.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Bioética independiente Claude Bernard (20230123.E).

RESULTADOS

Se evaluaron 163 pacientes, 139 (85,2%) mujeres, con una edad media de 50 años (DE 14,3). Las características de la población se detallan en la

Tabla 1. En el cálculo del score global del PSQI, la calidad del sueño fue mala en un 77,3%. Cuando se discriminó por preguntas del score, los entrevistados refirieron múltiples problemas del sueño en un 65%. Un 82% necesitó 60 minutos o más para poder conciliar el sueño y el 29,5% utilizó una o más medicaciones para dormir. Más de la mitad mencionó somnolencia diurna (57,7%) y dificultades en la realización de tareas diurnas (49,7%). La media de horas de sueño reportadas fue de 6 (DE 1,58) y el horario de conciliación del sueño promedio fue a las 22 horas.

Los puntajes del *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment/ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA/ SLEDAI)* y del *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)* mostraron una tendencia a presentar mayores valores en el grupo con mala calidad del sueño, si bien, sin significancia estadística (Gráfico 1 y Tabla 1). Por su parte, se observó asociación estadísticamente significativa en los pacientes con mayor DAS28 y *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* y mala calidad del sueño (Tabla 1). En la matriz de correlación de Pearson, a mayor DAS28, mayor valor numérico de PSQI ($r=0.37$; $p=0,001$) (Gráfico 2). En el análisis multivariado del subgrupo de pacientes con AR, un mayor DAS28 siguió asociándose a la mala calidad del sueño (Tabla 2).

Tabla 1: Características de la población de acuerdo a la buena o mala calidad del sueño según PSQI.

	Mala calidad del sueño* (n=126; 77,3%)	Buena calidad del sueño* (n=37; 22,7%)	P valor
Procedencia, n(%)			
Corrientes	38 (77,6)	11 (22,4)	0,960
Chaco	12 (75,0)	4 (25,0)	0,750
Entre Ríos	38 (84,4)	7 (15,5)	0,179
Formosa	27 (81,8)	6 (18,2)	0,488
Misiones	11 (55,0)	9 (45,0)	0,111
Patología reumatológica, n(%)			
Artritis reumatoide	79 (76,7)	24 (23,3)	0,810
Lupus eritematoso sistémico	47 (94,0)	11 (6,0)	0,398
Espondiloartritis**	10 (100,0)	0 (0,0)	0,118
Fibromialgia asociada**	4 (57,1)	4 (42,9)	0,369
Tratamientos			
Metotrexato	74 (81,3)	17 (18,7)	0,169
Leflunomida	42 (89,4)	5 (10,6)	0,119
Azatioprina	10 (66,7)	5 (33,3)	0,302

Tabla 1: Características de la población de acuerdo a la buena o mala calidad del sueño según PSQI.

	Mala calidad del sueño* (n=126; 77,3%)	Buena calidad del sueño* (n=37; 22,7%)	P valor
Micofenolato**	7 (7,8)	2 (2,2)	1,000
Hidroxiclороquina	37 (69,8)	16 (30,2)	0,113
Biológicos	39 (75,0)	13 (25,0)	0,631
AINes	84 (73,7)	13 (26,3)	0,093
Opioides**	3 (75,0)	1 (25,0)	1,000
Corticoides Sí/No	76 (80,0)	19 (20,0)	0,331
Scores de actividad y secuela***			
DAS28, media (DE)	3,56 (1,25)	2,39 (0,94)	<0,001
SELENA/SLEDAI, media (DE)	3,82 (4,83)	1,00 (1,51)	0,111
BASDAI, media (DE)	5,19 (3,90)	0,66 (0,57)	0,089
HAQ, media (DE)	1,43 (1,40)	0,51 (0,63)	0,001
Dosis de corticoides, media (DE)***	4,33 (4,12)	2,84 (3,01)	0,043

*Buena calidad del sueño=corresponde a PSQI 0-4. Mala calidad del sueño=corresponde a PSQI 5-21. **Fisher's exact test.

***T-Student.

DAS28: Disease Activity Score; SELENA/SLEDAI: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment/ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; DE: desvío estándar.

Tabla 2: Regresión logística en pacientes con artritis reumatoide con calidad del sueño como variable dependiente.

	OR	IC 95%	P valor
DAS28	3.06	1,37-6,84	0,006
HAQ	0.116	0,84-4,57	0,116
Dosis de corticoides	1.03	0,87-1,22	0,699
AINes	1.39	0,32-5,91	0,655
Metotrexato	2.72	0,76-9,77	0,123
Leflunomida	0.67	0,14-3,06	0,611
Biológicos	1.40	0,37-5,34	0,617

DAS28: Disease Activity Score; HAQ: Health Assessment Questionnaire; AINes: antiinflamatorio no esteroideo.

Gráfico 1: Scores de actividad y secuela.

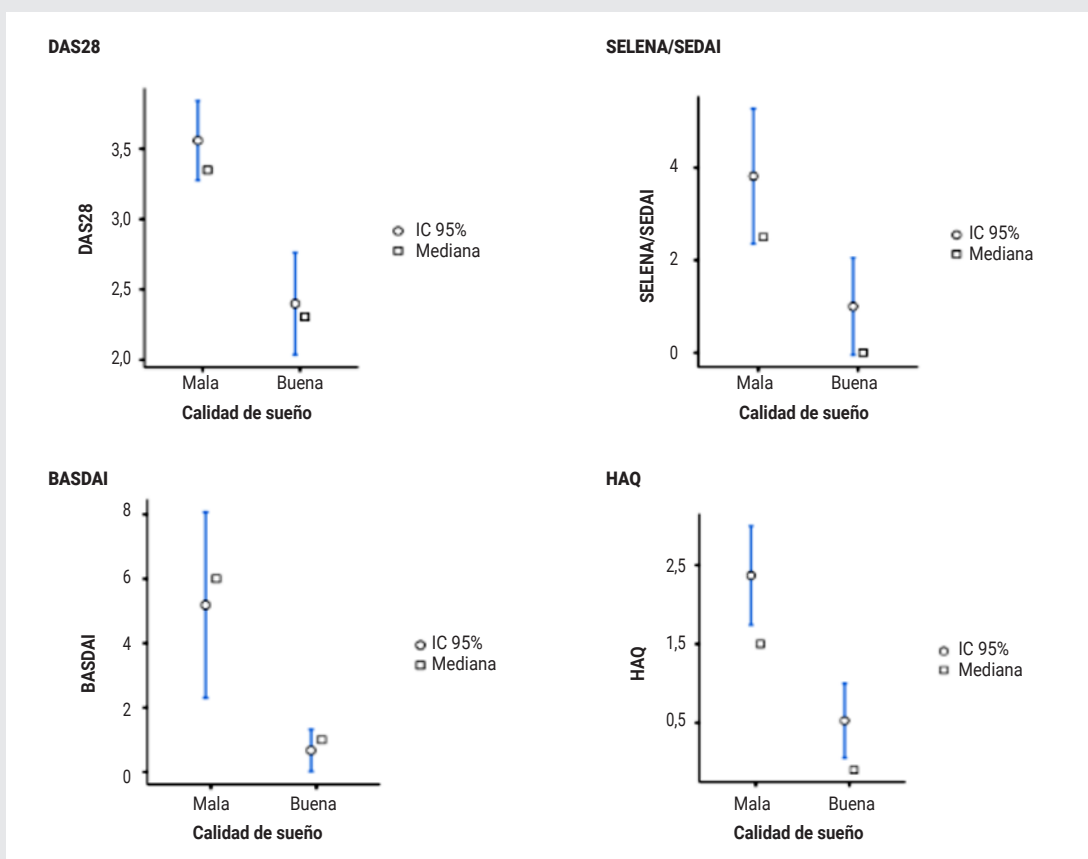
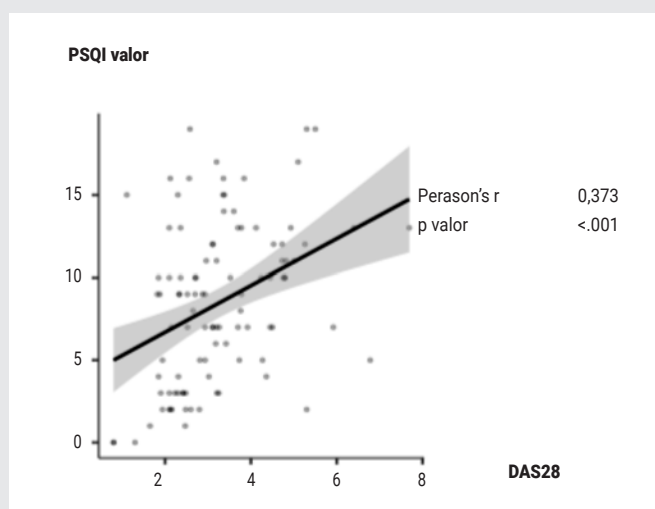


Gráfico 2: Correlación entre DAS28 y valor numérico de PSQI.



DISCUSIÓN

En la población estudiada, la mala calidad del sueño representó tres cuartos de la población. Más de la mitad de ellos manifestó múltiples problemas del sueño. Si bien la calidad del sueño es multifactorial y requiere un estudio exhaustivo, el cuestionario PSQI es una herramienta fácil de utilizar y aplicable en el consultorio, capaz de orientar la búsqueda de problemas del sueño. Se estima que hasta un tercio de la población general tiene alteraciones del sueño, siendo esta proporción más grande en pacientes con patologías autoinmunes¹⁸⁻²⁰.

Un DAS28 elevado se relacionó con mala calidad del sueño y peor PSQI en la subpoblación con AR. Hallazgos similares publicaron Debta et al.²¹, y fue el dolor un determinante significativo de las alteraciones del sueño en dicha población.

En pacientes con AR, Mac Beth et al.²² evaluaron los disturbios en la calidad del sueño por PSQI con menor calidad de vida según el *Health-Related Quality of Life* (HRQoL). Plantearon el interrogante de si la baja calidad de vida se debía a una consecuencia directa de la mala calidad del sueño o indirecta por la severidad del dolor, la astenia y el estado de ánimo. Dentro de los 268 pacientes incluidos en el estudio, al realizar el PSQI se evidenció que los problemas del sueño eran comunes y múltiples en un 90% de los pacientes. Dicho porcentaje fue ligeramente superior a los hallazgos del presente estudio²¹.

Løppenthin et al.⁸ reportaron que, de 384 pacientes con AR, un 61% presentó mala calidad del sueño mediante PSQI. Estos resultados se vincularon con astenia y fatiga física y mental, influyendo en las actividades diurnas⁸. Si bien en nuestra serie no se evaluaron directamente la astenia y la fatiga mental, la somnolencia diurna y la alteración de las actividades diarias fueron los problemas del sueño más referidos, después de la demora en conciliación del mismo.

En pacientes con LES y SpA, la mayoría presentó mala calidad del sueño y los scores SELNA/SLEDAI y BASDAI obtuvieron puntajes más altos en el grupo de mala calidad del sueño, aunque sin asociación estadística posiblemente por el bajo número de pacientes en cada grupo. Mirbagher et al.¹⁵ lograron demostrar la asociación entre la actividad del LES, los síntomas de

ansiedad y la depresión y la mala calidad del sueño, también medida por PSQI. Además, se relacionó con peor calidad de vida¹⁵. Por su parte, Costa et al.¹¹ asociaron la mala calidad del sueño con el uso de prednisona y la discapacidad funcional en pacientes con LES. En dicha serie, la depresión y la falta de actividad física fueron determinantes independientes de la calidad global del sueño¹¹.

En el grupo de pacientes con SpA, Krajewska-Włodarczyk et al.¹² observaron pobre calidad del sueño en el 67,7% de una cohorte con artritis psoriásica, estando directamente relacionado con la actividad de la enfermedad. Los autores detallaron que el dolor, las articulaciones tumefactas y los reactantes de fase aguda elevados fueron los determinantes de la mala calidad del sueño¹².

Una limitación del presente estudio fue el empleo de una herramienta subjetiva, como el PSQI, que puede tener sesgos de recuerdo y percepción, no siendo posible evaluar parámetros del sueño objetivos. Otras limitantes fueron que la cuantificación del dolor se incluyó dentro de otros scores, como el DAS28 y el BASDAI, no siendo individualizado como tal. Por su parte, no se detalló la asociación con la depresión o la ansiedad, y podría haber un subregistro de fibromialgia. Asimismo, el tamaño muestral limitado en algunos subgrupos (como SpA o pacientes tratados con ciertos fármacos) puede haber afectado la capacidad de detectar asociaciones significativas.

CONCLUSIONES

Las alteraciones del sueño son, en su mayoría, multifactoriales. Este estudio demostró una alta prevalencia de mala calidad del sueño en pacientes con enfermedades reumatológicas, asociada principalmente a mayor actividad inflamatoria y disfunción funcional. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una evaluación sistemática del sueño en la práctica clínica reumatológica y de intervenciones dirigidas no solo al control de la enfermedad, sino también a la mejora del bienestar general de los pacientes. Se requiere mayor investigación longitudinal para explorar las vías causales y el impacto de las intervenciones sobre el sueño en pacientes con enfermedades reumáticas.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Grandner MA. Epidemiology of insufficient sleep and poor sleep quality. *Sleep and health* 2019;1:11-20.
- Shafto M, Leng Y, Kievit RA et al. How are age-related differences in sleep quality associated with health outcomes? An epidemiological investigation in a UK cohort of 2406 adults. *BMJ open* 2017;7(7):14-20.
- Tasnim S, Rahman M, Pawar P, et al. Epidemiology of sleep disorders during COVID-19 pandemic: a systematic scoping review. *MedRxiv* 2020;1:3-10.
- Martínez-de-Quel Ó, Suárez-Iglesias D, López-Flores M, et al. Physical activity, dietary habits and sleep quality before and during COVID-19 lockdown: A longitudinal study. *Clin.Med.* 2021;2:158-163.
- Richter K, Kellner S, Hillemecher T, et al. Sleep quality and COVID-19 outcomes: the evidence-based lessons in the framework of predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA Journal.* 2020;12(2):221-241.
- Buyssse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep.* 1991;14(4):331-338.
- Hita-Contreras F, Martínez-López E, Latorre-Román PA, et al. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatology international.* 2014;34(7):929-936.
- Løppenthin K, Esbensen BA, Jennum P, et al. Sleep quality and correlates of poor sleep in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology.* 2015;34(12):2029-2039.
- Omachi TA. Measuring sleep in rheumatologic diseases: the ESS, FOSQ, ISI, and PSQI. *Arthritis care and research.* 2011;63(11):287-297.
- Hughes M, Chalk A, Sharma P, et al. A cross-sectional study of sleep and depression in a rheumatoid arthritis population. *Clinical rheumatology.* 2021;40(4):1299-1305.
- Costa DD, Bernatsky S, Dritsa M, et al. Determinants of sleep quality in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2005;53(2):272-278.
- Krajewska-Włodarczyk M, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Sleep disorders in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Rheumatology.* 2018;56(5):301-306.
- Chandrasekhara, PKS, Jayachandran NV, Rajasekhar L, et al. The prevalence and associations of sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. *Modern rheumatology.* 2019;19(4):407-415.
- Kasitanon N, Achavalertsak U, Maneeton B, et al. Associated factors and psychotherapy on sleep disturbances in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013; 22(13):1353-1360.
- Mirbagher L, Gholamrezaei A, Hosseini N, et al. Sleep quality in women with systemic lupus erythematosus: contributing factors and effects on health-related quality of life. *International journal of rheumatic diseases.* 2016;19(3):305-311.
- Hughes M, Chalk A, Sharma P, et al. A cross-sectional study of sleep and depression in a rheumatoid arthritis population. *Clinical rheumatology.* 2021;40(4):1299-1305.
- Detert J, Dziurla R, Hoff P, et al. Effects of treatment with etanercept versus methotrexate on sleep quality, fatigue and selected immune parameters in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):848-856.
- Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, et al. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol.* 2021;4(1):1304.
- Fabbri M, Beracci A, Martoni M, et al. Measuring subjective sleep quality: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3):1082.
- Zitser J, Allen IE, Falgàs N, et al. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults. *PLoS One.* 2022 Jun 24;17(6):e0270095.
- Debta DK, Padarabinda Tripathy K, Jain T, et al. Prevalence of sleep disturbances in rheumatoid arthritis and its association with disease severity. A hospital-based cross-sectional observation. *Cureus.* 2025;17(5):e84767.
- McBeth J, Dixon WG, Moore S, et al. Sleep disturbance and quality of life in rheumatoid arthritis: prospective mHealth Study. *J Med Internet Res.* 2022; 22;24(4):325-258.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Desarrollo de esclerosis sistémica en pacientes con síndrome de Sjögren primario y fenómeno de Raynaud

Development of systemic sclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome and Raynaud's phenomenon

Andrés Martínez Perdomo, Julieta Morbiducci, Constanza Arguissain, Marisel Bejarano, María Natalia Tamborenea, Anastasia Secco

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

Palabras clave: Sjögren primario; fenómeno de Raynaud; capilaroscopia; esclerosis sistémica muy temprana.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (38-43)

RESUMEN

Introducción: una manifestación extraglandular de prevalencia variable, pero frecuente del Sjögren primario (SSp), es el fenómeno de Raynaud (FR), el cual es una constante de la esclerosis sistémica (ES).

Objetivos: evaluar la presencia del FR en pacientes con SSp; describir las características clínicas e inmunológicas; determinar el desarrollo de ES en los pacientes con SSp y FR.

Materiales y métodos: se incluyeron pacientes con SSp y se registraron aquellos que presentaron FR durante el seguimiento. La esclerosis sistémica muy temprana (ESMT) se definió como FR asociado con autoanticuerpos marcadores de ES y/o patrón esclerodermiforme (SDP) en capilaroscopia.

Resultados: de 207 pacientes con diagnóstico de SSp, solo 32 (15,5%) presentaron FR, y de ellos 18 cumplieron criterios para ESMT. De los que cumplieron criterios para ESMT, 5 desarrollaron ES limitada con anticentrómero (ACA) positivo.

Conclusiones: encontramos una frecuencia de FR en pacientes con SSp similar a la descripta en diversas series. Más del 50% de los pacientes con FR y SSp de esta cohorte cumplió criterios para ESMT, evolucionando a ES 5 de ellos con una mediana de seguimiento de 62 meses siendo ACA positivos.

ABSTRACT

Introduction: Raynaud's phenomenon (RP) is an extraglandular manifestation in primary Sjögren's disease (pSS). This phenomenon is a hallmark of systemic sclerosis (SS).

Objectives: to evaluate the presence of Raynaud's phenomenon (RP) in patients with pSS. To describe the clinical and immunological characteristics, and to determine the development of SS in patients with pSS and RP.

Materials and methods: patients with pSS and those who presented RP during follow-up were included. Very early systemic sclerosis (VESS) was defined as RP associated with SSc marker autoantibodies and/or a scleroderma-like pattern (SDP) on capillaroscopy.

Contacto de la autora: Julieta Morbiducci
E-mail: julietamorbiducci@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 14/03/2025
Fecha de trabajo aceptado: 30/05/2025

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

Key words: primary Sjögren syndrome; Raynaud's phenomenon; nailfold capillaroscopy, very early systemic sclerosis.

Results: two hundred and seven patients with a diagnosis of pSS were included. Of the total, 32 patients presented pSS and RP, and 18 of them met criteria for VESS. Of those who met criteria for ESMT, 5 developed limited SSc with positive anticentromere (ACA).

Conclusions: we found a frequency of RF in patients with pSS similar to that described in other series. More than 50% of the patients with RF and pSS in this cohort met criteria for ESMT, with 5 of them progressing to SSc with a median follow-up of 62 months and positive ACA.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica, autoinmune, de afectación glandular y extraglandular, que afecta principalmente a mujeres entre los 40 y 50 años, caracterizada por sequedad de las mucosas, principalmente oral y ocular. La proporción de mujeres y hombres varía desde 20:1 hasta 9:1¹. Aunque la prevalencia en la población adulta se considera hasta en un 5%, diversos estudios realizados en otras enfermedades sistémicas muestran una prevalencia de hasta el 31% de SS en pacientes con artritis reumatoide (AR) y hasta el 29% en pacientes con esclerodermia (ES). Se estima, de todas formas, una prevalencia de entre el 0,5% y el 4,8% en la población adulta.

Etiopatogénicamente se ha propuesto la existencia de factores genéticos, exógenos, neurohormonales e inmunológicos que incrementan la diferenciación de células B y T, con la posterior infiltración por linfocitos T CD4 en las glándulas exocrinas. Su espectro implica compromiso sistémico con diversas manifestaciones extraglandulares² como infecciones virales por herpes virus, Epstein-Barr virus, citomegalovirus, herpes tipo 6, retrovirus (VIH y HTLV-I), virus de la hepatitis C y parvovirus B19, con la consecuente formación de neoantígenos; además, factores neurohormonales como los metabolitos estrogénicos que aumentan la diferenciación de células B y T, y factores inmunológicos como la infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos T CD4 y la expansión policlonal de los linfocitos B³. Es de notar en este punto que la expansión oligoclonal es causa del riesgo de aparición de linfomas⁴.

Definimos Sjögren primario (SSp) y secundario al cual no se relaciona con otra patología autoinmune y al que sí lo hace, respectivamente.

El concepto de SS secundario está siendo reemplazado por los términos "SS asociado" o "síndrome de superposición" cuando se combina con otras patologías reumatológicas.

Una manifestación extraglandular de prevalencia variable, pero frecuente, es el fenómeno de Raynaud (FR), que es una manifestación sistémica de la enfermedad y consta de tres fases que reflejan el vasoespasmio inicial (palidez), la desoxigenación (cianosis) y finalmente el retorno sanguíneo (hiperemia) en la vasculatura distal en manos y pies. Generalmente se clasifica como primario (en ausencia de cualquier proceso asociado) o secundario si está presente una enfermedad asociada (con mayor frecuencia, una enfermedad autoinmune) o una condición ambiental. En pacientes con SSp su frecuencia varía entre un 13% y un 33%, y es la primera manifestación de la enfermedad en el 45% de los casos en los que el FR está presente⁵.

Para su estudio disponemos de la capilaroscopia, método no invasivo que permite evaluar la microvasculatura del lecho periungueal, siendo el hallazgo más característico y con valor pronóstico el patrón esclerodermiforme (SDP). El SDP se ha descrito hasta en un 12,5% de los pacientes con SSp que cursan con FR y en un 80% de quienes presentan positividad para anticuerpos anticentromero (ACA)⁶. La esclerosis sistémica muy temprana (ESMT, *very early diagnosis of systemic sclerosis*, VEDOSS) se define como: FR, autoanticuerpos específicos de la enfermedad y/o alteraciones microvasculares patognomónicas detectadas por capilaroscopia, requiriendo para su definición la presencia de al menos dos de los tres elementos⁷.

En lo que respecta a los ACA en el SSp, estudios recientes documentaron la prevalencia

de positividad para ACA en aproximadamente el 10% de los pacientes con SSp. Además, se ha asociado su positividad con una frecuencia significativamente mayor de hallazgos clínicos relacionados a la esclerosis sistémica (ES)⁸. En la actualidad, consideramos que el FR, al ser una manifestación extraglandular de fácil identificación durante la anamnesis clínica, asociado a estudios como la capilaroscopia y a la determinación de anticuerpos característicos, son en conjunto herramientas valiosas para evaluar las manifestaciones sistémicas del SSp y facilitar el seguimiento con la posterior caracterización de los pacientes que eventualmente puedan evolucionar a presentar asociación SSp-ES. En nuestro estudio destacamos la importancia del diagnóstico temprano de estas asociaciones, especialmente la forma de presentación muy temprana, con el fin de poder estudiar o detectar tempranamente el resto del compromiso orgánico que puede condicionar la morbi-mortalidad de estos pacientes.

La presencia del FR como manifestación clínica en contexto de una enfermedad autoinmune tiene una prevalencia variable, determinada hasta en el 30% de la población con SSp⁹. No existen en la Argentina estudios en los que se haya descrito la presencia de ESMT en pacientes con SSp y FR con posterior evolución a la asociación SSp-ES. Es por este motivo que es de nuestro interés evaluar la presencia de FR, el SDP por capilaroscopia y/o anticuerpos asociados a ES, así como estudiar quiénes cumplen criterios de ES, a la vez que determinar la posterior asociación SSp-ES, ya que consideramos que su detección temprana podría tener importantes implicancias pronósticas y terapéuticas en nuestros pacientes.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia del FR en una cohorte de pacientes con diagnóstico de SSp y evaluar posteriormente la frecuencia del desarrollo de la ESMT.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, con recolección retrospectiva de datos. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SSp según criterios clasificatorios de 2002¹⁰ y/o del American College of Rheumatology y la European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR 2016)¹¹. Se registró la presencia del FR durante cualquier

momento del seguimiento en un Hospital Público de la Ciudad de Buenos Aires. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de SS secundario y quienes presentaban asociación SSp-ES en la primera valoración médica confirmada por criterios ACR 2013¹² de ES. Se excluyeron también quienes no cumplieran un mínimo de un año de seguimiento desde el diagnóstico de SSp y pacientes con historia clínica incompleta.

Se analizaron los siguientes datos de las historias clínicas: sexo, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento y evolución del FR. Para identificar la presencia de la ESMT, se determinó la presencia del FR asociado a autoanticuerpos marcadores de ES (anti-Scl-70, ACA, anti ARN polimerasa III, anti Pm-Scl, o anti-Th/to) y/o SDP en capilaroscopia del lecho ungueal. El diagnóstico de ES se determinó mediante criterios ACR/EULAR 2013.

Las variables continuas se describieron como media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes. El trabajo fue evaluado por un comité de ética.

RESULTADOS

De un total de 207 pacientes con diagnóstico de SSp, solo 32 (15,5%) presentaron FR. El 100% correspondió al sexo femenino y la media de edad en años al momento del estudio fue de 58,34 ($\pm 13,55$). La media de tiempo de seguimiento del SSp en meses fue de 111,34 ($\pm 62,63$) (Tabla 1). La mediana del tiempo de evolución del FR fue de 113 meses (RIC: 45-168).

En cuanto a los hallazgos en la capilaroscopia, 2 (6,3%) de los pacientes presentaron un resultado normal, 8 (25%) hallazgos inespecíficos, 8 (25%) SD temprano, 6 (18,8%) SD activo y 1 (3,1%) SD tardío (Figura).

En la Tabla 2 se observa que el 56,2% (n=18) de los pacientes con SSp y FR cumplió criterios para ESMT con una mediana en el tiempo de seguimiento de 55 meses (RIC: 30-73). De estos, el 52,9% (n=9) cumplió criterios por capilaroscopia sin anticuerpos específicos, el 11,76% (n=2) por capilaroscopia con anticuerpos específicos y el 35,29% (n=6) de los pacientes por anticuerpos específicos, en los cuales predominó el ACA con 83,3% (n=5) y el anti Pm-Scl con 16,6% (n=1). Del total de pacientes con SSp y FR, 18 cumplieron criterios para ESMT y, de ellos, 5 desarrollaron ES limitada con ACA positivos luego de una mediana de seguimiento de 62 meses (RIC: 24-63).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas (n=207).

Sexo femenino, n (%)	n=207 (100)
Media de seguimiento en meses, media (DE)	111 ($\pm$ 63)
Edad en años, media (DE)	58 ($\pm$ 14)
SSp y FR, n (%)	32 (15,5)
Mediana de tiempo de evolución de FR en meses, mediana (RIC)	113 (45-168)
Capilaroscopia en pacientes con FR, n (%):	n= 32
Normal	2 (6,3)
Hallazgos inespecíficos	8 (25)
SD temprano	8 (25)
SD activo	6 (18,8)
SD tardío	1 (3,1%)
Anticuerpo SSp en pacientes con FR, n (%):	n= 6
ACA	5 (83)
SCL-70	1 (17)

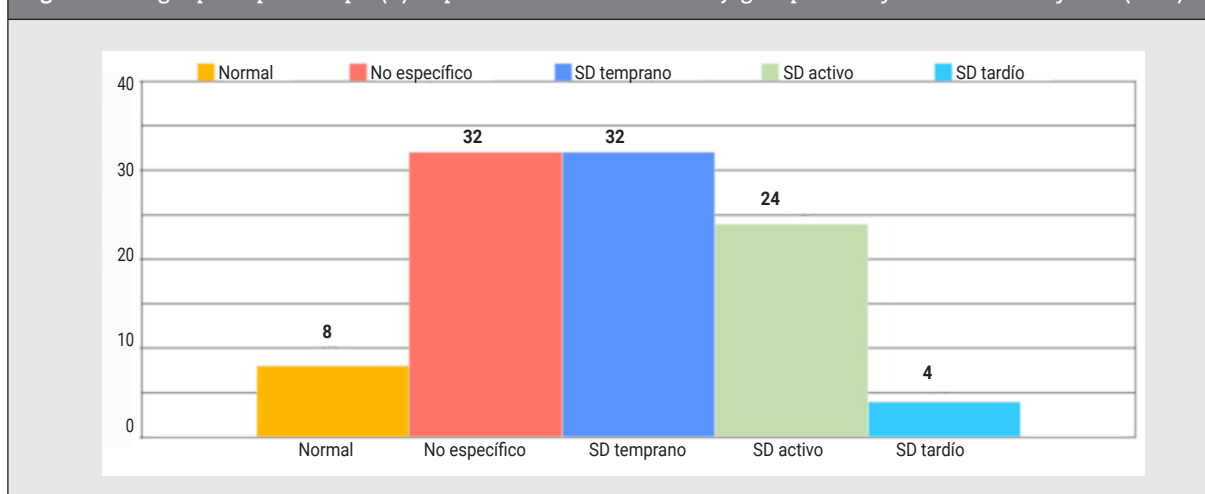
DE: desvío estándar; SSp: síndrome de Sjögren primario; FR: fenómeno de Raynaud; RIC: rango intercuartílico; ACA: anticuerpos anticentrómero; SD: esclerodermiforme.

Tabla 2: Esclerosis sistémica muy temprana y desarrollo de esclerosis sistémica en pacientes con síndrome de Sjögren primario y fenómeno de Raynaud.

Pacientes con SSp y FR	n=32
Cumplieron criterios para ESMT, n (%):	17 (53)
Mediana de seguimiento en meses, mediana (RIC)	55 (30-73)
Características clínicas de ESMT:	n=18
FR y SDP, n (%)	9 (53)
FR + SDP + anticuerpos específicos, n (%)	2 (12)
FR + anticuerpos específicos, n (%)	6 (35)
Cumplieron criterios para esclerosis sistémica, n (%)	5 (16)
Mediana de seguimiento en meses (RIC)	62 (24-63)

ESMT: esclerosis sistémica muy temprana; SSp: síndrome de Sjögren primario; FR: fenómeno de Raynaud; SDP: patrón esclerodermiforme; RIC: rango intercuartílico.

Figura: Hallazgos por capilaroscopia (%) en pacientes con síndrome de Sjögren primario y fenómeno de Raynaud (n=32).



SD: esclerodermiforme.

DISCUSIÓN

El SSp se define si se presenta clínicamente en ausencia de otra enfermedad autoinmune asociada, y su principal característica histológica es una infiltración linfocítica focal de las glándulas exocrinas, extendiéndose su espectro desde una enfermedad autoinmune órgano-específica (exocrinopatía autoinmune) hasta un proceso sistémico con diversas manifestaciones extraglandulares. Debido a esta heterogeneidad, se ha intentado identificar subconjuntos de pacientes que permitiría una predicción más fiable del curso de la enfermedad en incluso la eventual superposición de otros síndromes autoinmunes.

En contexto de pacientes con SSp, el FR es una de las manifestaciones a nivel extraglandular descrita. Si bien su presencia y significación clínica en estos pacientes se han establecido en varios estudios, su prevalencia puede variar en diversas series. Es así como un estudio publicado en 2002² determinó la prevalencia del FR en una serie de 320 pacientes encontrando una frecuencia del 12,5% en casi la mitad de los cuales esta fue la primera manifestación sintomática de la enfermedad. En el mismo trabajo se realizó capilaroscopia en 10 pacientes, 5 (50%) presentaron hallazgos patológicos, 4 hallazgos inespecíficos (capilares cruzados), mientras que en el resto se observaron alteraciones tipo esclerodermia (hemorragias pericapilares). Finalmente, se determinaron anticuerpos ACA y anti-Scl-70 en 30 de los 40 pacientes con FR. Dos pacientes mostraron ACA positivo y ningún anticuerpo anti-Scl-70. Ambos pacientes ACA positivo mostraron capilaroscopia alterada (capilares cruzados y hemorragias pericapilares, respectivamente), aunque ninguno presentó características clínicas de ES.

Los criterios de clasificación del *American European Consensus Conference* (AECG) para SS, en 2002, definieron el síndrome de Sjögren secundario como la presencia de signos y síntomas de ojos secos (xerofthalmia) o boca seca (xerostomía) en otra enfermedad autoinmune del tejido conectivo bien definida. En 2012, el ACR propuso nuevos criterios de clasificación¹³ para el SS que desafiaban la distinción entre el síndrome de Sjögren primario y secundario, criterios que fueron finalmente simplificados en 2016 por ACR/EULAR. Con respecto al SS, los términos “primario” y “secundario” han sido controver-

tidos porque la superposición-asociación en la enfermedad del tejido conectivo es común. A menudo, no está claro qué enfermedad ocurrió primero o si una fue secundaria a la otra. La presencia de anticuerpos anticentrómero se ha informado hasta en un 10,8% de los pacientes con SSp, muchos de los cuales tienen características superpuestas con esclerodermia limitada¹⁴.

La presencia de enfermedades autoinmunes superpuestas no es infrecuente en pacientes que están siendo evaluados para SS. La ES que se asocia con el SSp (ES-SS) se ha caracterizado por una presentación clínica más leve con menor gravedad y prevalencia de esclerodactilia, fibrosis pulmonar y afectación sistémica. En una cohorte francesa, Salliot et al. encontraron que entre el grupo ES-SS había una mayor frecuencia de FR, xerofthalmía objetiva, neuropatía periférica, artritis y trastornos autoinmunes adicionales en comparación con el grupo SSp¹⁵.

En nuestro estudio, además de caracterizar clínicamente una cohorte representativa de SSp y encontrar una prevalencia similar a la descrita en estudios previos, determinamos que el 53% de los pacientes con SSp y FR cumplía criterios de ESMT aproximadamente a los 4 años y medio de inicio del seguimiento (55 meses), cumpliendo finalmente criterios de ES el 16% de estos aproximadamente a los 5 años del inicio de seguimiento (62 meses). Resaltamos que la variante limitada y los ACA positivos fueron una de las características clínicas dominantes en nuestros pacientes, datos concordantes con hallazgos en otras cohortes estudiadas¹⁶.

Creemos que la fortaleza de nuestro estudio es destacar la importancia de la detección temprana del FR en pacientes con SSp, y su manejo adecuado por el posible desarrollo de ESMT y eventualmente el desarrollo posterior de ES. Acerca de las debilidades, podemos resaltar la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos y el uso de una población control.

CONCLUSIONES

Destacamos en nuestro estudio la importancia de identificar en los pacientes con SSp la presencia o no de FR, y realizar un seguimiento estricto con el fin de realizar un diagnóstico temprano de ES. Resaltamos también la importancia del uso de la capilaroscopia en los pacientes con SSp en presencia de FR, ya que la asociación temprana ES-SS tiene un valor pronóstico y tera-

peúptico crucial para prevenir las complicaciones derivadas de ambas enfermedades.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Jul 30;6:247-55.
2. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):321-6.
3. Maslinska M, Kostyra-Grabczak K. The role of virus infections in Sjögren's syndrome. *Front Immunol*. 2022 Sep 6;13:823659.
4. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Dec;21(6):989-1010.
5. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4):726-30.
6. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology*. 1999;38(826):30.
7. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis and pre-systemic sclerosis. Definition, recognition, clinical relevance and future directions. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Sep 18;19(10):65.
8. Tsukamoto M, Suzuki K, Takeuchi T. Clinical and immunological features of anti-centromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Ther*. 2018 Dec;5(2):499-505.
9. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019 Dec;38(12):3317-3330.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8.
11. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):35-45.
12. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55.
13. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87.
14. Liu Y, Guo L, Lin W, et al. Anticentromere antibody positive patients with primary Sjögren's syndrome have distinctive clinical and immunological characteristics. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Dec;41(12):2371-2378.
15. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, et al. Sjogren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):321-6.
16. Valentini G, Marcocchia A, Cuomo G, et al. Early systemic sclerosis: marker autoantibodies and videocapillaroscopy patterns are each associated with distinct clinical, functional and cellular activation markers. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R63.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Tasa de retención de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica

Methotrexate retention rate in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis

Amanda Collere Melara, Vitor Itiro Ishisak, Thelma Larocca Skare, Ana Paula Beckhauser, Bárbara Stadler Kahlow

Mackenzie Evangelic School of Medicine,
PR, Brasil

Palabras clave: Sjögren primario;
fenómeno de Raynaud;
capilaroscopia; esclerosis sistémica
muy temprana.

Revista Argentina de Reumatología
2025; Vol. 36 (44-50)

RESUMEN

Introducción: el metotrexato (MTX) es una terapia de primera línea para la artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica (APs). Se valora por su eficacia, bajo costo y facilidad de administración; sin embargo, los efectos adversos suelen llevar a la interrupción del tratamiento.

Objetivos: determinar las causas de suspensión del MTX en pacientes con AR y APs.

Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 148 pacientes (AR=102, APs=46) que recibieron MTX durante al menos un mes antes de su suspensión.

Resultados: las principales razones para la suspensión del MTX en pacientes con AR y APs fueron intolerancia gástrica: 71,5% (AR) vs. 45,6% (APs) ($p=0,002$); toxicidad hepática: 4,9% (AR) vs. 17,3% (APs) ($p=0,02$); falla del tratamiento: 8,8% (AR) vs. 15,2% (APs) ($p=0,24$). La mediana de uso del MTX fue de 60 meses en la AR y de 24 meses en la APs ($p<0,0001$). Ni la vía de administración, el índice de masa corporal, la edad ni el sexo influyeron en la duración del tratamiento.

Conclusiones: la intolerancia gástrica fue la principal causa de suspensión del MTX, especialmente en pacientes con AR. Además, la toxicidad hepática fue más frecuente en la APs. Aunque el uso de MTX fue más prolongado en la AR, los datos epidemiológicos y antropométricos no se asociaron con la suspensión del fármaco.

ABSTRACT

Introduction: methotrexate (MTX) is a first-line therapy for rheumatoid arthritis (RA) and psoriatic arthritis (PsA). MTX is valued for its effectiveness, low cost, and ease of administration; however, side effects often lead to treatment discontinuation.

Objectives: to determine the causes for MTX discontinuation in patients with RA and PsA.

Materials and methods: retrospectively, 148 patients (RA: 102 and PsA: 46) who were under MTX administered for at least 1 month before withdrawal were analyzed.

Contacto del autor: Vitor Itiro Ishisaki
E-mail: vitorishisaki@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 11/02/2025
Fecha de trabajo aceptado: 29/05/2025

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

Key words: methotrexate; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis.

Results: the main reasons for discontinuing MTX in patients with RA and PsA were: gastric intolerance: 71.5% (RA) vs. 45.6% (PsA) ($p=0.002$); liver toxicity: 4.9% (RA) vs. 17.3% (PsA) ($p=0.02$); treatment failure: 8.8% (RA) vs. 15.2% (PsA) ($p=0.24$). The median MTX use was 60 months in RA and 24 months in PsA ($p<0.0001$). Neither the route of administration, body mass index, age, nor sex influenced the duration of treatment.

Conclusions: gastrointestinal intolerance was the major cause of MTX withdrawal, especially in RA. However, hepatic toxicity was more commonly observed in patients with PsA. Although MTX was administered for longer periods for RA, epidemiological or anthropometric data were not associated with drug withdrawal.

INTRODUCTION

Methotrexate (MTX) is a drug that is commonly used for the treatment of rheumatic diseases. Despite the development in the pharmacological field of immune-mediated diseases, MTX is still considered the gold standard treatment for rheumatoid arthritis (RA)¹. MTX is also commonly used in several other rheumatic diseases instead of corticosteroids because it is safe, inexpensive, and easily available to the general population. MTX monotherapy has exhibited significant improvement in 23-40% of patients with RA².

MTX can be used as both monotherapy or in combination with other drugs. It is administered at doses of 7.5 mg/week to 25 mg/week, as needed, to control the symptoms of the disease². Several patients cannot tolerate this drug due to side effects. The most common side effects of MTX are gastrointestinal symptoms, hepatic dysfunction, mucocutaneous problems, and hematological toxicity². In approximately one-third of the patients with RA and psoriatic arthritis (PsA), MTX is frequently discontinued because of poor tolerability³.

Numerous studies have been conducted to identify factors that may favor or prevent the adverse events of MTX. Drug dosage, administration route, frequency of administration, and administration in combination with other drugs have been studied in this context⁴⁻⁸. However, the interpretation of the results of these studies has been challenging because genetic and epigenetic mechanisms are involved in MTX metabolism, yielding different results according to the geographic location⁹⁻¹¹. Thus, herein, we studied patients from Southern Brazil to determine the causes for MTX discontinuation in patients with RA and PsA.

MATERIALS AND METHODS

This retrospective study of 148 patients (102 with RA and 46 with PsA) was approved by the Institutional Committee of Ethics in Research (No: 6.439.554; October 20, 2023). Using a consecutive convenience sampling patients who regularly visited a single public rheumatology outpatient clinic from 2000 to 2010 were enrolled in the study. The need for informed consent was waived due to the retrospective nature of the study. To be included, patients should have RA and PsA diagnoses, have used MTX for at least one month, and this medication should have been withdrawn for medical reasons. In the case of MTX withdrawal due to treatment failure, this drug should have been used for at least 8 weeks. The diagnosis of RA or PsA was made on the basis of the 2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism criteria or the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR), respectively. Medical records with incomplete data or patients in whom the cause of MTX discontinuation was unclear were excluded from the study.

The following patient data were collected: sex, age, underlying diseases, period of MTX use, dose administered, administration route, comorbidities, drugs used concomitantly, height and weight for body mass index (BMI) calculation, hemoglobin level, transaminases level, and creatinine level. All data were collected on the date of MTX discontinuation. The participating outpatient clinic routinely prescribes oral folic acid (5 mg) twice a week in all patients being administered MTX.

Data were studied in frequency and contingency tables. Comparison of nominal data was done by Fisher and chi-squared tests, and of numerical data (months of MTX use accor-

ding to nominal variables: age, BMI, MTX dose) by the Mann-Whitney test. The Spearman test was used to perform correlation studies of the length of MTX retention with numerical variables. The adopted significance was <0.05 . Statistical studies were conducted with the help of the software GraphPad Prism. 9.5.1.

RESULTS

Characteristics of the studied patients are shown in Table 1. A predominance of females was observed in the RA group. Furthermore, oral administration was more common than subcutaneous administration in both samples.

The main reasons for MTX discontinuation

and a comparison of discontinuation causes between the RA and PsA groups are shown in Table 2. Gastrointestinal side effects were more common in the RA group, while hepatic dysfunction was more common in the PsA group.

MTX was administered for a median period of 60 (24-96) months and 24 (12-48) months in patients with RA and PsA, respectively ($p<0.0001$).

Table 3 shows the duration of drug administration according to the patients' sex and age, route of administration, dose of MTX, comorbidities, concomitant treatment, and BMI. This table highlights that RA female patients used the medication longer than males. No influence of other variables was noted.

Table 1: Description of studied sample.

	Total	RA	PsA
Female sex (n)	111/148 (75.0)	87/102 (85.2)	24/46 (52.1)
Age – years- mean (SD)	46.4 (12.8)	43.9 (12.1)	51.9 (12.8)
Tobacco exposure	66/148 (44.5)	47/102 (46.0)	19/46 (41.3)
Administration route n (%)			
Oral	106/144 (73.6)	71/99 (71.7)	35/45 (77.7)
Subcutaneous	38/144 (26.3)	28/99 (28.2)	10/45 (22.2)
BMI - kg/m ² – median (IQR)	28.9 (25.0-32.3)	28.1 (24.7-32.1)	30.4 (26.4-33.4)
MTX mg/week - median (IQR)	25.0 (15.0-25.0)	25.0 (20.0-25.0)	20.0 (15.0-25.0)
Treatment duration – months- median (IQR)	48.0 (12.0-72.0)	60.0 (24.0-96.0)	24.0 (12.0-48.0)
Comorbidities – n (%)			
Arterial hypertension	62/148 (41.8)	46/102 (45.0)	16/46 (34.7)
Dyslipidemia	33/148 (22.2)	29/102 (28.4)	4/46 (8.6)
Fibromyalgia	23/148 (15.5)	16/102 (15.6)	7/46 (15.2)
Diabetes mellitus	13/148 (8.7)	7/102 (6.8)	6/46 (13.0)
Depression	6/148 (4.0)	5/102 (4.9)	1/46 (2.1)
Other treatment – n (%)			
Antimalarial	33/143 (23.0)	32/98 (32.6)	1/45 (2.2)
Glucocorticoid	81/143 (56.6)	70/98 (71.4)	11/45 (24.4)
Leflunomide	45/143 (31.4)	39/98 (39.7)	6/45 (13.3)
Anti- TNF α	20/143 (13.9)	11/98 (11.1)	9/45 (20)
Tocilizumab	5/143 (3.4)	5/98 (5.1)	0
Rituximab	4/143 (2.7)	4/98 (4.0)	0
Laboratory results			
Hemoglobin – g/dL – mean (SD)	13.6 (1.3)	13.3 (1.1)	14.2 (1.6)
ALT – U/L – median (IQR)	24.0 (19.3-29.0)	23.0 (19.0-28.8)	25.5 (21.3-32.1)
AST- U/L – median (IQR)	20.0 (16.0-28.0)	18.5 (15.0-24.0)	27.0 (20.0-37.0)
Creatinine – mg/dL (IQR)	0.7 (0.6-0.9)	0.7 (0.6-0.8)	0.8 (0.7-1.0)

RA: rheumatoid arthritis; PsA: psoriatic arthritis; n: number; BMI: body mass index; SD: standard deviation; IQR: interquartile range; MTX: methotrexate; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate transferase.

Table 2: Main causes of methotrexate discontinuation in the studied sample.

	Total	RA	PsA	p*
Gastrointestinal intolerance - n (%)	94/148 (63.5)	73/102 (71.5)	21/46 (45.6)	0.002
Treatment failure - n (%)	16/148 (10.8)	9/102 (8.8)	7/46 (15.2)	0.24
Hepatic dysfunction - n (%)	13/148 (8.7)	5/102 (4.9)	8/46 (17.3)	0.02
Alopecia - n (%)	3/148 (2.0)	2/102 (1.9)	1/46 (2.1)	**
Cytopenias - n (%)	7/148 (4.7)	7/102 (6.8)	0	**
Mucositis - n (%)	3/148 (2.0)	3/102 (2.9)	0	**
Others - n (%)	14/148 (9.4)	3/102 (2.9)	11/46 (23.9)	

*- p refers to comparison between RA and PsA; ** not studied due to small sample number.

n: number; RA: rheumatoid arthritis; PsA: psoriatic arthritis.

Table 3: Methotrexate treatment survival according to studied variables

MTX route, sex, comorbidities, concomitant treatment*						
	RA n=102			PsA n=46		
	With the variable (months)	Without the variable (months)	p	With de variable (months)	Without the variable (months)	p
Female sex	60.0 (36.0-96.0)	36.0 (11.0-60.0)	0.02	24.0 (11.5-56.0)	24.0 (12.0-52.0)	0.83
Tobacco exposure	60.0 (36.0 – 84.0)	60.0 (24.0-108.0)	0.60	24.0 (11.5-56.0)	12.0 (12.0-52.0)	0.98
Oral route	60.0 (24.0-96.0)	60.0 (36.0-81.0)	0.96	24.0 (12.0-56.0)	24.0 (12.0-56.0)	0.73
Hypertension	60.0 (24.0-96.0)	60.0 (24.0-84.0)	0.62	36.0 (12.0-63.0)	18.0 (12.0-54.0)	0.08
Dyslipidemia	72.0 (24.0-96.0)	60.0 (36.0-84.0)	0.70	40.0 (15.0-68.0)	24.0 (12.0-50.0)	0.28
Fibromyalgia	48.0 (30.0-102.0)	60.0 (24.0-96.0)	0.74	12.0 (12.0-24.0)	24.0 (12.0-56.0)	0.43
Diabetes	60.0 (24.0-96.0)	60.0 (24.0-96.0)	0.66	34.0 (9.7-60.0)	24.0 (12.0-48.0)	0.77
Depression	48.0 (30.0-198.0)	60.0 (24.0-96.0)	0.65	N too small		
Antimalarials	60.0 (36.0-96.0)	60.0 (24,0-84.0)	0.39	N too small		
Leflunomide	60.0 (24.0-90.0)	60.0 (30.0-102.0)	0.78	30.0 (21.0-66.0)	24.0 (12.0-56.0)	0.20
Glucocorticoid	60.0 (21.0-96.0)	60.0 (36.0-93.0)	0.45	12.0 (11.0-24.0)	24.0 (12.0-56.0)	0.18
Anti TNF-α	60.0 (36.0-108)	60.0 (24.0-96.0)	0.57	24.0 (12.0-30.0)	24.0 (12.0-56.0)	0.99
Tocilizumb	60.0 (17.2-81.0)	60.0 (24.0-96.0)	0.78	-		
Rituximab	48.0 (15.0-99.0)	60.0 (33.0-96.0)	0.76	-		
Correlations studies- Dose, patient's age and BMI						
	r	95%CI	P	r	95%CI	p
Age	-0.03	-0.22 to 0.17	0.76	0.25	-0.05 to 0.51	0.09
Weekly dose	0.18	-0.02 to 0.37	0.07	0.16	-0.14 to 0.44	0.28
BMI	0.17	-0.03 to 0.35	0.09	-0.23	-0.50 to 0.07	0.12

n: number; MTX: methotrexate; BMI: body mass index.

* all values- median and interquartile range.

DISCUSSION

In this study, we observed that the retention rate of MTX is higher in patients with RA than in patients with PsA. In a study by Loe et al., the retention rate of MTX over two years of treatment was similar between the RA and PsA groups. However, the authors noted a tendency for lesser improvement in the PsA group than in the RA group¹¹. In a study by Nikiphorou et al. of 1,257 patients who were administered MTX, a similar rate of discontinuation was observed in the RA (34.1%) and PsA (36.8%) groups. Nevertheless, the study lacked data on the extent of treatment retention³. These differences, with our sample, may be due to the smaller number of subjects, the low percentage of PsA in our sample, and also to the lack of knowledge of the baseline inflammatory burden of our patients.

In the current study, gastrointestinal intolerance caused more treatment disruptions in the RA group, while hepatic dysfunction caused more treatment disruptions in the PsA group. The finding of cytopenia was equivalent in both the studied groups.

The prevalence of gastrointestinal intolerance as a side effect of MTX ranges from 11.9% to 62.3%^{2,6}. However, its pathophysiology is poorly understood. Mucositis in the gastrointestinal tract has been documented in MTX users for cancer treatment, which may cause loss of mucosal integrity and barrier dysfunction¹². Moreover, apoptotic enteropathy secondary to gut mucosal permeability modifications and damage to the enterocyte's mitochondria has been associated with high cellular concentrations of MTX¹³. Folic acid administration reportedly ameliorates the gastrointestinal symptoms, and this may be attributed to the large amounts of folic acid required by gastrointestinal mucosal cells due to its high turnover^{14,15}. Variations in MTX transport genes and miRNAs have been linked to this form of toxicity. Methylenetetrahydrofolate reductase enzyme (MTHFR), folylpolyglutamate synthase mitochondrial enzyme (FPGS), and gamma-glutamyl hydrolase (which removes gamma-linked glutamate from MTX) are some of the genes identified in MTX toxicity^{16,17}.

Obesity, which is commonly seen in patients with psoriasis, the presence of alcoholic liver disease, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease are commonly associated with an increased risk of hepatic dysfunction in

patients being administered MTX¹⁸. These side effects may also have a genetic influence. Polymorphisms associated with high intracellular levels of MTX polyglutamate or diminished levels of the target enzyme increase the susceptibility of the patient to hepatic injury¹⁹. Although the mechanism by which MTX adversely affects the liver remains unclear, it may be a result of direct damage to the hepatocytes²⁰.

In the present study, the administration route did not impact drug retention in either the RA or PsA group. Similarly, in a double-blinded study by Braun et al., there was no difference in tolerability according to the administration route⁷. However, Branco et al. determined that subcutaneous administration was better tolerated than oral administration²¹, while the opposite finding was noted in other studies⁶.

The weekly dosage of MTX did not correlate with the treatment duration in the current study. This may be attributed to the fact that the MTX dose was relatively high (median of 25 mg/week for RA and 20 mg/week for PsA), which did not allow for an appropriate comparison with patients using a lower dose. Furthermore, MTX may not have been discontinued in patients using a lower dose of MTX. Similarly, in a retrospective study of 815 patients with rheumatic disease who were treated for 6 months, the MTX dose did not significantly affect the rate of adverse events¹. In another study on MTX dose escalation, there was no statistically significant association between dosage and side effects²². In the study by Schnabel et al., a tendency toward increased gastrointestinal toxicity in the higher-dose group was observed. However, the retention rate was 74% in the group using 15 mg/week for 12 months 73% in the group using 25 mg/week²³.

In the current study, no data indicated that the MTX association with other antirheumatic drugs enhanced MTX discontinuation. This is particularly relevant in patients using the combination of MTX and leflunomide, which has been associated with a significantly increased risk of leucopenia and liver damage²⁴.

Finally, the current study determined that the patients' BMI and age did not affect the duration of drug treatment in both the RA and PsA groups. Females used MTX for a longer period than males in the RA group only. This finding is consistent with that of the study by Perrotta et al.²⁵, and

Albrecht et al.²⁶, where men more frequently discontinued MTX due to adverse effects.

This study is limited by its retrospective nature and the small sample size (mainly in the PsA group). Another limitation is that no data on disease activity was collected, but the number of patients withdrawing for lack of effectiveness was similar in both groups. Also, it is worthwhile to note that, on this sample, patients with RA made greater use of corticosteroids than those with PsA, which is understandable since there is a risk of psoriasis flare during its withdrawal; this may have had some influence on the results²⁷. Furthermore, genetic analyses were not conducted. Prospective designs with larger samples and genetic studies should be conducted in future studies to provide further enlightenment.

CONCLUSIONS

In conclusion, gastric intolerance is the major cause of MTX withdrawal, and it is more frequently observed in patients with RA. Furthermore, hepatic toxicity is more common in PsA than in RA. Patients with RA used MTX for a longer period than patients with PsA. However, the drug dosage, administration route, and epidemiological or anthropometric data are not associated with drug retention.

This study received no funding.

BIBLIOGRAPHY

- Parimi VP, Mirza MA, Banda RK, Surapareddy B, Bala S, Rakesh S. Adverse effect profile with low-dose methotrexate therapy in patients suffering with rheumatic diseases. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2024 Apr;14(5):827-830. doi: 10.5455/njppp.2023.13.09431202324092023.
- Mustafa SH, Ahmad T, Balouch M, Iqbal F, Durrani T. Safety profile of methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Cureus*. 2022 Jul;14(7):e27047. doi: 10.7759/cureus.27047.
- Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD, et al. Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheumatol*. 2014 May;33(5):609-14. doi: 10.1007/s10067-014-2546-x.
- Fatimah N, Salim B, Nasim A, Hussain K, Gul H, Niazi S. Frequency of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients using methotrexate intolerance severity score (MISS questionnaire). *Clin Rheumatol*. 2016 May;35(5):1341-1345. doi: 10.1007/s10067-016-3243-8.
- Amaral JM, Brito MJM, Kakehasi AM. Cultural adaptation and validation of the methotrexate intolerance severity score in Brazilian Portuguese for adults with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021 Sep;27(6S):S168-S172. doi: 10.1097/RHU.0000000000001221.
- Londe AC, de Amorim JC, Julio PR, Wulffraat NM, Marini R, Appenzeller S. Cross-cultural adaptation and validation of the Methotrexate Intolerance Severity Score Questionnaire in Portuguese (Brazil) for children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Med*. 2023 Jan;12(3):1116. doi: 10.3390/jcm12031116.
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144.
- Branco J, Barcelos A, de Araujo FP, et al. Utilization of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients after failure or intolerance to oral methotrexate: a multicenter cohort study. *Adv Ther*. 2016 Jan;33(1):46-57. doi: 10.1007/s12315-015-0276-3.
- Davis LA, Polk B, Mann A, Wolff RK, et al. Folic acid pathway single nucleotide polymorphisms associated with methotrexate significant adverse events in United States veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May;32(3):324-332. PMID: 24447348.
- Shao W, Yuan Y, Li Y. Association between MTHFR C677T polymorphism and methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 May;21(5):275-285. doi: 10.1089/gtmb.2016.0326.
- Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):671. doi: 10.1136/ard.2009.113308.
- Karpa V, Kalinderi K, Fidani L, Tragiannidis A. Association of microRNA Polymorphisms with toxicities induced by methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Rep*. 2023 Nov;15(4):634-650. doi: 10.3390/hematolrep15040065.
- Treviño LR, Shimasaki N, Yang W, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol*. 2009 Dec;27(35):5972-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.4156.
- Ohta R, Mishiro T, Horinishi Y, Sano C. Multiple ulcers in the ileum and lymphadenopathy following the usage of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. *Cureus*. 2024 Feb;16(2):e53406. doi: 10.7759/cureus.53406.
- Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May;2013(5):CD000951. doi: 10.1002/14651858.CD000951.pub2.
- Davis LA, Polk B, Mann A, et al. Folic acid pathway single nucleotide polymorphisms associated with methotrexate significant adverse events in United States veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May-Jun;32(3):324-332. PMID: 24447348.
- Shao W, Yuan Y, Li Y. Association between MTHFR C677T polymorphism and methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 May;21(5):275-285. doi: 10.1089/gtmb.2016.0326.
- Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, Boscardin WJ, Daikh DI, Steinman MA. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis Care Res*. 2014 Aug;66(8):1159-66. doi: 10.1002/acr.22294.

19. Conway C, Cobice D, Gibson DS. Clinical and laboratory associations with methotrexate metabolism gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *J Pers Med*. 2020 Sep;10(4):149. doi: 10.3390/jpm10040149.
20. Schmidt S, Messner CJ, Gaiser C, Hämmerli C, Suter-Dick L. Methotrexate-induced liver injury is associated with oxidative stress, impaired mitochondrial respiration, and endoplasmic reticulum stress in vitro. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 1;23(23):15116. doi: 10.3390/ijms232315116.
21. Branco J, Barcelos A, de Araujo FP, et al. Utilization of Subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients after failure or intolerance to oral methotrexate: a multicenter cohort study. *Adv Ther*. 2016;33:46-57. doi 10.1007/s12315-015-0276-3.
22. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989 Mar;16(3):313-320. PMID: 2724250.
23. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1994 Jun;14 (1) :33-38. doi: 10.1007/BF00302669.
24. Lin M, Guo R, Su Z, Ke S, Zeng D. Combination leflunomide and methotrexate impedes the recovery of liver fibrosis, partly through inhibition of myeloid cell admittance. *Mol Med Rep*. 2019 Mar;19(3):1622-1628. doi: 10.3892/mmr.2019.9821.
25. Perrotta FM, Ambrosino P, Lubrano E. Long-term survival of methotrexate as first-line therapy in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and undifferentiated arthritis. *J Clin Med*. 2024 Dec;13(24):7540. doi: 10.3390/jcm13247540.
26. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, et al. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jun 23;18:149. doi: 10.1186/s13075-016-1043-9.
27. Schwarz CW, Loft N, Andersen V, Juul L, Zachariae C, Skov L. Are systemic corticosteroids causing psoriasis flare-ups? Questionnaire for Danish dermatologists, gastroenterologists and rheumatologists. *Dermatology*. 2021;237(4):588-594. doi: 10.1159/000510712.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Trombosis inducida por vacunas contra la COVID-19 y adherencia de los reumatólogos argentinos a las guías de recomendación de vacunación vigentes

COVID-19 vaccine-induced thrombosis and adherence of Argentine rheumatologists to current vaccination recommendation guidelines

Carolina A. Isnardi, Rosana Quintana, Alejandro Brigante, Natalia Zamora, Guillermo J. Pons-Estel

Unidad de investigación, Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: enfermedad reumática inmunomediada; vacuna contra la COVID-19; SARS-CoV-2; trombosis inducida por vacuna.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (51-55)

RESUMEN

Introducción: se han informado eventos trombóticos asociados con trombocitopenia posterior a la vacunación contra el SARS-CoV-2.

Objetivos: reconocer y caracterizar eventos trombóticos en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas vacunados contra la COVID-19, y evaluar la indicación de vacunas y la adherencia a las guías locales por parte de los reumatólogos.

Materiales y métodos: estudio transversal y observacional mediante encuestas a reumatólogos miembros de la Sociedad Argentina de Reumatología, recolectando datos sobre eventos trombóticos y práctica de vacunación entre mayo y julio de 2024.

Resultados: se recolectaron 76 respuestas. Tres casos de trombosis asociados a la vacunación fueron identificados, uno clasificado como trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*, VITT). Los eventos ocurrieron en una mujer con artritis reumatoide (AR) y dos en hombres -uno con AR y otro con lupus-, con vacunas de plataformas ARNm, adenovirus e inactivada, respectivamente. El 80,3% de los reumatólogos prescribe vacunas, pero solo el 70% conoce y utiliza las guías nacionales.

Conclusiones: se detectaron tres casos de trombosis relacionados con las vacunas contra la COVID-19, una de ellas clasificada como VITT. Los eventos ocurrieron con vacunas de plataforma viral, pero también con ARNm e inactivas. Aunque la mayoría de los reumatólogos prescribe vacunas, existen brechas en el conocimiento y solo el 70% adhiere a las guías. Esto destaca la necesidad de educación para optimizar la seguridad y eficacia de la vacunación en esta población.

ABSTRACT

Introduction: thrombotic events associated with thrombocytopenia have been reported following SARS-CoV-2 vaccination.

Objectives: to identify and characterize thrombotic events in patients with immune-mediated rheumatic diseases (IMRD) vaccinated against COVID-19 and to assess vaccine prescription practices and adherence to local guidelines among rheumatologists.

Contacto de la autora: Carolina A. Isnardi

E-mail: carolinaisnardi@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 29/01/2025

Fecha de trabajo aceptado: 15/5/2025

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

Key words: immune-mediated rheumatic disease; COVID-19 vaccine; SARS-CoV-2; vaccine-induced thrombosis.

Materials and methods: retrospectively, 148 patients (RA: 102 and PsA: 46) who were under MTX administered for at least 1 month before withdrawal were analyzed.

Results: a total of 76 responses were collected. Three cases of thrombosis associated with vaccination were identified, one classified as vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). The events occurred in one woman with rheumatoid arthritis and two men, one with rheumatoid arthritis and the other with lupus, associated with mRNA, adenovirus, and inactivated vaccines, respectively. Among rheumatologists, 80.3% prescribe vaccines, but only 70% are familiar with and follow national guidelines.

Conclusions: this national survey detected three cases of thrombosis related to COVID-19 vaccines, one of which was classified as VITT. The events occurred with viral platform vaccines, but also with mRNA and inactivated vaccines. Although most rheumatologists prescribe vaccines, there are gaps in knowledge, and only 70% adhere to guidelines, highlighting the need for education to optimize the safety and efficacy of vaccination in this population.

INTRODUCCIÓN

Se han informado eventos trombóticos asociados con trombocitopenia posterior a la vacunación con la vacuna de plataforma de vector adenoviral recombinante que codifica para el antígeno proteico Spike del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)¹⁻⁵. En general, los eventos tromboembólicos venosos que ocurrieron en personas que habían recibido la vacuna Oxford-AstraZeneca no fueron superiores a los esperados en personas no vacunadas. Sin embargo, se han descrito casos inusuales de trombosis del seno venoso cerebral y/o trombosis de la vena esplénica, frecuentemente asociados con trombosis diseminada y trombocitopenia, sangrados graves y ocasionalmente coagulación intravascular diseminada (CID)⁶. Estos eventos, denominados trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*, VITT), presentan una incidencia aproximada de 1: 150000 dosis de ChAdOx1 nCoV-19 aplicadas, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 20% y el 30%. Se ha reportado mayor frecuencia en mujeres. Los síntomas suelen manifestarse dentro de las 2 primeras semanas posteriores a la vacunación, y los signos iniciales más comunes son cefalea y trastornos trombóticos⁶. Posteriormente, se han notificado casos con otras vacunas, como la de plataforma adenovirus de Janssen/Johnson & Johnson⁷.

En pacientes con enfermedades inmunomediadas, el manejo clínico se enfrenta a un delicado equilibrio entre el riesgo de trombosis⁸ y el riesgo aumentado de infección grave por SARS-CoV-2.

Estas enfermedades frecuentemente están asociadas a un estado proinflamatorio que incrementa la probabilidad de eventos trombóticos, mientras que simultáneamente la misma enfermedad, la actividad y algunos tratamientos inmunosupresores pueden predisponer a estos pacientes a infecciones más severas por SARS-CoV-2⁹. Por lo tanto, es fundamental realizar una evaluación integral del riesgo/beneficio de la vacunación en cada paciente, considerando factores individuales como comorbilidades, historia de trombosis y exposición al virus para optimizar el tratamiento y minimizar las potenciales complicaciones.

En este contexto, diferentes organizaciones gubernamentales y científicas han establecido pautas de vacunación considerando incluso a pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. Por ejemplo, en nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación recomienda la vacunación inicial con tres dosis y luego semestralmente en este grupo de pacientes por ser considerado de alto riesgo¹⁰.

En este sentido, y ante la falta de conocimiento de datos locales en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas (ERI), nos propusimos reconocer y caracterizar eventos trombóticos en pacientes con ERI que hayan sido vacunados contra la COVID-19. Asimismo, conocer la indicación actual de vacunas contra la COVID-19 y la adherencia a las guías locales por parte de los reumatólogos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal y observacional en el que se registraron casos de trombosis en pacientes con ERI según la docu-

mentación de los reumatólogos de nuestro país. Con este fin, se realizó una encuesta estructurada en una plataforma electrónica, voluntaria, en la que se exploró esta temática. Asimismo, se incluyeron preguntas relacionadas con el uso y la aplicación de las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Argentina¹⁰. La misma se distribuyó a través de los medios de comunicación de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) a todos sus miembros. Los datos se recolectaron entre el 20 de mayo y el 15 de julio de 2024.

Se solicitó a los reumatólogos miembros de la SAR incluir datos de pacientes con ERI que hayan recibido vacunación contra la COVID-19, y que hayan desarrollado un evento trombótico entre 3 y 28 días posteriores a la aplicación. Asimismo, se identificaron los casos de VITT mediante la definición del Ministerio de Salud para determinar el evento¹¹. Cualquier persona que presente fenómenos trombóticos y trombocitopenia entre los 3 y 28 días posvacunación de acuerdo a los siguientes criterios:

- Trombosis arterial o venosa: a) sospecha clínica: cefalea intensa o persistente de presentación súbita que no cede con analgésicos, alteraciones visuales, dolor abdominal intenso, dolor o edema de miembro inferior, disnea, precordialgia; b) imágenes compatibles (dependiendo de la localización del trombo): angiotomografía computarizada, angiografía por resonancia magnética, ecografía Doppler, centellograma V/Q, etc.

- Trombocitopenia: recuento de plaquetas menor a $150.000/\text{mm}^3$ con frotis de sangre periférica que descarte otras causas y sin antecedente de uso de heparina¹¹.

Asimismo, se recabaron los datos del reumatólogo, incluyendo edad, ciudad/es y provincia/s de atención. Respecto de los eventos trombóticos, se indagó sobre casos identificados, número, cumplimiento de criterios de VITT, fecha de vacunación y del evento, tipo de vacuna aplicada, caracterización, diagnóstico y evolución del evento, tipo de ERI y su tratamiento, sexo del paciente, factores de riesgo para trombosis (uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, antecedente de trombosis o trombofilia, cáncer, obesidad, cirugía o viaje largo o reposo prolongado reciente). En relación a la prescripción de vacunas por parte del médico reumatólogo, se interrogó acerca de esta práctica, conocimiento y uso de las guías del Ministerio de Salud de la Nación. En caso de

indicarlas, intervalo de administración y, en caso contrario, causas por las cuales el profesional no las indica a sus pacientes.

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

RESULTADOS

Se recolectaron 76 respuestas luego de distribuir la encuesta entre 358 miembros de la SAR. Las mismas fueron provistas por reumatólogos de 17 provincias de la Argentina, cuya edad mediana fue de 49 años (Q1, Q3 40, 55). Se reportaron tres casos de trombosis venosa asociadas a las vacunas COVID-19, los cuales se describen a continuación.

Una paciente de 58 años con artritis reumatoide (AR) en tratamiento con abatacept, recibió la vacuna a plataforma ARNm, ARNm-1273, sin otros antecedentes de relevancia, y presentó una trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar. Un hombre de 51 años, tabaquista y obeso, con AR en tratamiento con inhibidores de $\text{TNF}\alpha$, se aplicó la vacuna con plataforma adenoviral Gam-COVID-Vac y presentó TVP de miembro inferior. En ambos casos los pacientes se recuperaron completamente con tratamiento anticoagulante oral, apixabán y rivaroxabán, respectivamente, y no se realizó diagnóstico de trombofilia en el contexto del evento trombótico. Un hombre de 47 años, tabaquista y con antecedente de una cirugía reciente, con lupus eritematoso sistémico tratado con antimaláricos, desarrolló una TVP de miembro inferior luego de aplicada la vacuna inactivada BBIBP-CorV. En ese contexto se identificó trombocitopenia, por lo que se diagnosticó VITT. Asimismo, presentaba anticoagulante lúpico positivo. Recibió enoxaparina y se recuperó con secuelas.

Con respecto a la prescripción de las vacunas contra la COVID-19 por parte de los reumatólogos, el 80,3% de los profesionales indicó que actualmente las prescribe. Sin embargo, solo el 70,0% conoce y utiliza las guías nacionales de vacunación; el 181% las conoce, pero no las utiliza y el 11,7% no las conoce. En caso de pacientes con ERI, el 50,9% las indica cada 6 meses como lo recomiendan estas guías, mientras que el resto

lo hace cada 12 meses (29/61) o de acuerdo a la edad del paciente (1/61). Al preguntar acerca de las causas por las cuales no prescriben la vacuna a quienes toman esta conducta, las respuestas proporcionadas fueron por falta de aceptación de los pacientes (6/15 encuestados), por la seguridad de las mismas (4/15 encuestados), porque consideran que no existe indicación actual para estos pacientes (3/15 encuestados) o porque prefieren que las indiquen otros especialistas (infectólogos) (2/15 encuestados).

DISCUSIÓN

Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa en nuestro país casos de trombosis asociada a la vacunación contra la COVID-19 en pacientes con ERI, identificando 3 casos, uno de ellos clasificado como VITT. Asimismo, 8 de cada 10 reumatólogos encuestados indican actualmente la vacunación a sus pacientes y solo el 70% utiliza las recomendaciones nacionales vigentes.

En la Argentina se han aplicado cerca de 27 millones de dosis de ChAdOx1 nCoV-19. Según el reporte de seguridad publicado por el Ministerio de Salud de la Nación en mayo de 2023, se registró una incidencia de 0,05 casos de VITT cada 100000 dosis aplicadas, de los cuales tres fueron mortales. Asimismo, se observó una menor cantidad de casos luego de la vacuna Sputnik V: 0,009 eventos cada 100000 dosis, uno de ellos mortal¹².

Los eventos trombóticos identificados en esta población encuestada ocurrieron con vacunas de plataforma viral, pero también con ARNm e inactivas. Diferentes mecanismos fisiopatológicos se han relacionado con estos acontecimientos. Particularmente, la presencia de trombosis y plaquetopenia con la vacuna Oxford-AstraZeneca se ha asociado al desarrollo de anticuerpos anti-factor plaquetario 4 (PF4) que se asemejan a la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina. Por esta razón, este evento se conoce como trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna (VITT). Se han descrito otras causas como la cantidad de vector adenoviral que se escapa a la circulación con presencia de anticuerpos específicos y/o de reacción cruzada y un título suficientemente alto de anticuerpos glicosilados aberrantemente¹³⁻¹⁸. Asimismo, el mecanismo de coagulopatía inducida por la vacuna con plataforma adenovirus de Janssen/Johnson & Johnson parecería

asociarse con el uso de un adenovirus de ADN vectorial recombinante, como se ha demostrado experimentalmente en modelos animales⁷. El adenovirus también se ha relacionado con actividad procoagulante de las células endoteliales al inducir la expresión del factor tisular (FT), con notables disparidades de género en los polimorfismos del gen FT¹⁹.

Si bien en nuestro estudio se han reportado dos casos en hombres y uno en una mujer, es globalmente conocido que los eventos de trombosis asociados a la vacunación contra la COVID-19 es más frecuente en mujeres, principalmente en quienes usan anticonceptivos orales, con diagnóstico de trombofilia y aquellas con otros factores de riesgo adquiridos, como el tabaquismo^{20,21}.

Ante el conocimiento de casos de VITT, en abril de 2021, el Comité de Seguridad de la European Medicines Agency (EMA-PRAC) generó un aviso alertando acerca de la aparición de eventos inusuales caracterizados por trombosis y plaquetopenia en pacientes que recibían la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y que los mismos debían incluirse como eventos adversos raros²². Sin embargo, concluyó que los beneficios de la aplicación de la vacuna superan los riesgos. Posteriormente, una alerta similar se publicó en relación con la vacuna Janssen^{23,24}. A pesar de las preocupaciones iniciales sobre la trombosis, el consenso entre diversas sociedades de Reumatología es que los beneficios de la vacunación contra la COVID-19 superan los riesgos para los pacientes con enfermedades reumáticas.

Las directrices destacan la importancia de la vacunación para prevenir la COVID-19 grave, subrayando el papel clave de los reumatólogos en la gestión y educación de los pacientes sobre el uso seguro de las vacunas en combinación con sus tratamientos en curso. Sin embargo, hemos demostrado que 2 de cada 10 reumatólogos de nuestro país no prescriben la vacunación contra la COVID-19, principalmente por la falta de aceptación de los pacientes y por sus preocupaciones acerca de la seguridad de las mismas. Asimismo, a pesar de que el 70% de los profesionales que las indican conoce las guías nacionales vigentes, solo la mitad cumple el esquema recomendado. En este contexto consideramos de gran importancia la necesidad de educación tanto a profesionales como a pacientes para entender los riesgos y beneficios de esta práctica, así como también del riesgo de infección por el

SARS-CoV-2, valorando siempre las características individuales de los pacientes.

CONCLUSIONES

En esta encuesta nacional se detectaron tres casos de trombosis relacionadas con las vacunas contra la COVID-19, uno de ellos clasificado como VITT. Los eventos ocurrieron con vacunas de plataforma viral, pero también con ARNm e inactivas. Dos de cada 10 reumatólogos no prescriben vacunas contra la COVID-19 en la actualidad y solo el 70% conoce las guías de recomendación vigentes.

Agradecimientos

La Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología agradece a todos los reumatólogos que contestaron voluntariamente esta encuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- Mormile R. Thrombosis with thrombocytopenia after vaccination with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Oxford–AstraZeneca): implications of gender-specific tissue-factor gene polymorphisms? *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2023;16(1):1-3.
- Siegler JE, Klein P, Yaghi S, Vigilante N, Abdalkader M, Coutinho JM, Nguyen TN. Cerebral vein thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke* 2021 Aug;52(9):3045-3053.
- Adekoya AO, Adelekan-Popoola F, Fabamwo AO, Abayomi EA, et al. ChAdOx1 Ncov-19 vaccination. A clinicopathological review of coagulation derangement in four cases. *British Journal of Healthcare and Medical Research* 2022;9(5).
- Faghihi H, Mottaghi-Dastjerdi N, Sharifzadeh M, Kakavandi NR. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and thrombosis with thrombocytopenia syndrome among adults: a systematic review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2023;13(4):723.
- Sah MK, Singh BM, Sinha P, Devkota P, Yadav SK, Shrestha J, Shrestha A. Superficial venous thrombosis as a possible consequence of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: two case reports. *Journal of Medical Case Reports* 2022;16(1):182.
- Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *The Lancet* 2021;397(10283):1441-1443.
- Calcaterra G, Bassareo PP, Romeo F, Mehta JL. Concerning the unexpected prothrombotic state following some coronavirus disease 2019 vaccines. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2022;23(2):71-74.
- Menichelli D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Pastori D. Risk of venous thromboembolism in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmunity Reviews* 2023;22(11):103447.
- Isnardi CA, Roberts K, Saurit V, Petkovic I, Báez RM, Quintana R, Pons-Estel GJ. Sociodemographic and clinical factors associated with poor COVID-19 outcomes in patients with rheumatic diseases: data from the SAR-COVID Registry. *Clinical Rheumatology* 2023;42(2):563-578.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Dosis de refuerzo vacuna COVID-19. 2024. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna>. Acceso 8/1/2025.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informe especial (CoNaSeVa) síndrome trombótico y síndrome Guillain-Barre. 2023. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/informe-especial-conaseva-sindrome-trombotico-y-sindrome-guillain-barre.pdf>. Acceso 8/1/2025.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 20° Boletín Nacional de Seguridad en vacunas. 2023. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-10/informe-esavi-covid-n20.pdf>. Acceso 8/1/2025.
- Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, et al. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet*. 2017;397(10283):1441-1443.
- Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: a proposed mechanism. *J Thromb Haemost*. 2021 Apr 26;19(7):1831-1832. Epub ahead of print. PMID: 33904251.
- Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K. Analysis of thrombotic adverse reactions of COVID-19 AstraZeneca vaccine reported to EudraVigilance database. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(4):393.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2092-2101.
- Kragholm K, Sessa M, Mulvad T, et al. Thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *J Autoimmun*. 2021;123:102712.
- Douxflis J, Favresse J, Dogné JM, et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *Thromb Res*. 2021 Jul;203:163-171.
- Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, et al. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):319-324.
- Jayachandran M, Sanzo A, Owen WG, et al. Estrogenic regulation of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in platelets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H1908-16.
- Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jul;24(5):797-802.
- European Medicines Agency (EMA). AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 2021. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood-platelets>. Acceso 8/1/2025.
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood-platelets>. Acceso 8/1/2025.
- Food and Drug Administration (FDA). Warning: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/146304/download>. Acceso 8/1/2025.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Casos clínicos

Trombosis aórtica en una mujer con arteritis de Takayasu, ¿manifestación inusual o compromiso paraneoplásico? Reporte de caso

Aortic thrombosis in a woman with Takayasu arteritis, unusual manifestation or paraneoplastic involvement? Case report

Alejandro Arango, Luisa Giraldo, José Puerta, Carlos Giraldo, Jhon Cataño

RESUMEN

Department of Vascular Medicine,
Hospital San Vicente Fundación,
Medellín, Colombi

Palabras clave: arteritis de Takayasu; vasculitis sistémica; trombosis; neoplasias mamarias; anticoagulantes; inmunosupresores.

Revista Argentina de Reumatología
2025; Vol. 36 (56-61)

Contacto del autor: Alejandro Arango
E-mail: alejandroarango111@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 13/01/2025
Fecha de trabajo aceptado: 10/06/2025

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

Key words: Takayasu arteritis; systemic vasculitis; thrombosis; breast neoplasms; anticoagulants; immunosuppressants.

La arteritis de Takayasu es una vasculitis de grandes vasos que afecta la aorta y sus principales ramas, caracterizada por síntomas sistémicos inespecíficos y anomalías vasculares, principalmente estenosis o enfermedad aneurismática. La arteritis de Takayasu carece de una asociación clara con eventos trombóticos. El vínculo poco frecuente entre cáncer y vasculitis destaca la necesidad de una evaluación exhaustiva de los trastornos procoagulantes en pacientes con arteritis de Takayasu y trombosis. Presentamos un caso único de trombosis como manifestación inicial de arteritis de Takayasu.

ABSTRACT

Takayasu arteritis is a type of large vessel vasculitis that affects the aorta and its major branches and is characterized by nonspecific systemic symptoms and vascular abnormalities, primarily stenosis or aneurysmal disease. Takayasu arteritis lacks a clear association with thrombotic events. The rare link between cancer and vasculitis highlights the need for a thorough evaluation of procoagulant disorders in Takayasu arteritis patients with thrombosis. We present a unique case of thrombosis as the initial manifestation of Takayasu arteritis.

INTRODUCTION

Takayasu arteritis (TA), first described by Mikito Takayasu, in 1908 and known as “pulseless disease,” is a type of large-vessel vasculitis characterized by chronic granulomatous inflammation. This inflammation primarily involves major arteries, causing stenosis or aneurysmal disease¹. TA predominantly affects the aorta and its primary branches, but isolated cases involving the pulmonary artery or

coronary circulation have also been reported². Epidemiological studies have demonstrated significant variability in prevalence, ranging from 0.9-360 cases per million inhabitants³.

CLINICAL CASE

A 48-year-old woman with a history of active smoking presented to a healthcare center with nonspecific abdominal pain persisting for one month. Thoracoabdominal angiotomography

revealed two thrombi: one in the thoracic aorta (Figure 1) and another in the superior mesenteric artery (SMA) at its origin (Figure 2). Anticoagulation with unfractionated heparin was initiated, and the patient was referred to a higher-level medical center for further evaluation.

Upon admission to our institution, the patient was in good general condition with stable vital signs and no clinical signs of new thromboembolic events or ischemic progression. A systemic review revealed significant unintentional weight loss over the preceding three months, claudication of the upper limbs, hyporexia, and asthenia.

A vascular examination revealed a systolic murmur over the abdominal aorta and left supraclavicular region, along with decreased intensity of the left brachial and radial pulses. Laboratory analysis revealed moderate microcytic anemia and leukocytosis with neutrophilia, with no other abnormalities detected (Table). Cardiac embolism and antiphospholipid syndrome were ruled out, leading to a suspicion of TA.

A review of the external thoracoabdominal CT angiography confirmed vascular involvement of the aorta and SMA without additional abnormalities. To further evaluate arterial compromise, including the supra-aortic vessels, an angioresonance scan was performed (Figure 3). This study revealed eccentric stenosis of the left subclavian artery, thickening of the left vertebral artery, and active inflammation in the SMA. Based on these findings, the initial differential diagnoses considered included fibromuscular dysplasia, atherosclerosis of

medium- and large-sized vessels, segmental arterial mediolysis, and other non-inflammatory vasculopathies. However, the lesion distribution, clinical context, and presence of active inflammation supported a vasculitic process as the most likely diagnosis. These findings fulfilled the ACR/EULAR classification criteria for TA (15 points). Consequently, treatment was initiated with intravenous methylprednisolone pulses (500 mg/day for three days), followed by oral prednisone (50 mg/day).

The presence of arterial thrombosis was striking and uncommon in patients with large-vessel vasculitis, prompting an evaluation to rule out malignancy. During screening, a breast ultrasound revealed a 20×13×10 mm nodular lesion (BI-RADS 4C), suggestive of infiltrating breast carcinoma. A rereading of the angioresonance confirmed a solitary nodule in the right breast. Staging chest and abdominal tomography revealed no evidence of metastatic disease (Figure 4). Pathology and immunohistochemistry studies were performed, and outpatient management was initiated with prednisone 50 mg daily (gradually tapered), azathioprine 50 mg and enoxaparin 60 mg every 12 hours. Immunohistopathological analysis confirmed an infiltrating ductal carcinoma of the breast that was positive for CK7, GATA3, estrogen receptor, and progesterone receptor but negative for HER2. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, followed by paclitaxel, was administered, and a favorable oncological response was achieved.

Figure 1: Contrast-enhanced computed tomography of the chest and abdomen. The green arrow indicates a 2.8 mm thick thrombus adhered to the left aortic wall. The blue arrow indicates a pedunculated thrombus measuring 5 cm in length with an extension of 14 mm into the right vascular lumen.

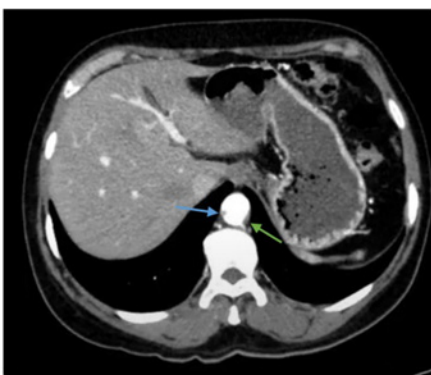


Figure 2: Abdominal computed tomography, reconstruction in arterial phase. A) and B); the arrow indicates occlusion of the superior mesenteric artery by a thrombus in the proximal and middle third with poor distal re-canalization.

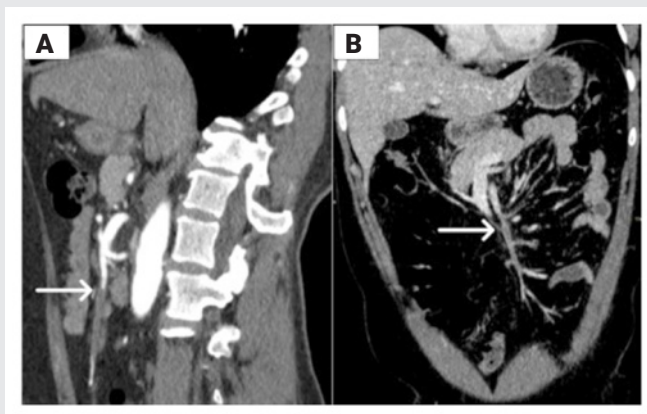


Figure 3: Angiography of the aortic and supra-aortic vessels. A) The arrow indicates stenosis at the level of the left common carotid artery. B) The arrow indicates stenosis of the left subclavian artery 7 mm from its origin with adjacent wall thickening.

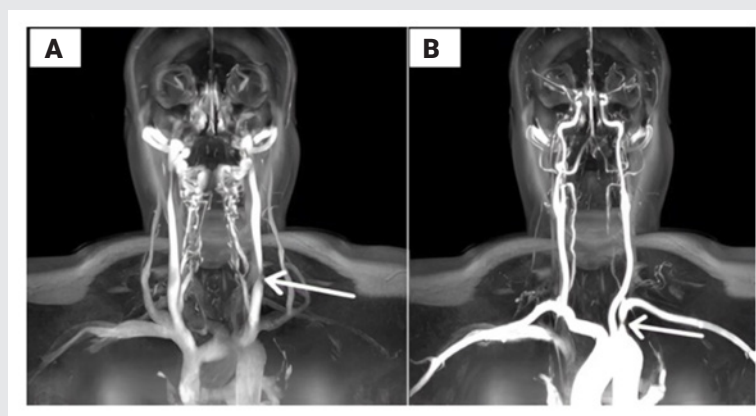


Figure 4: Chest tomography. The green arrow indicates the presence of a lesion with soft tissue density located in the inferolateral quadrant of the right breast, approximately 15 mm in size.

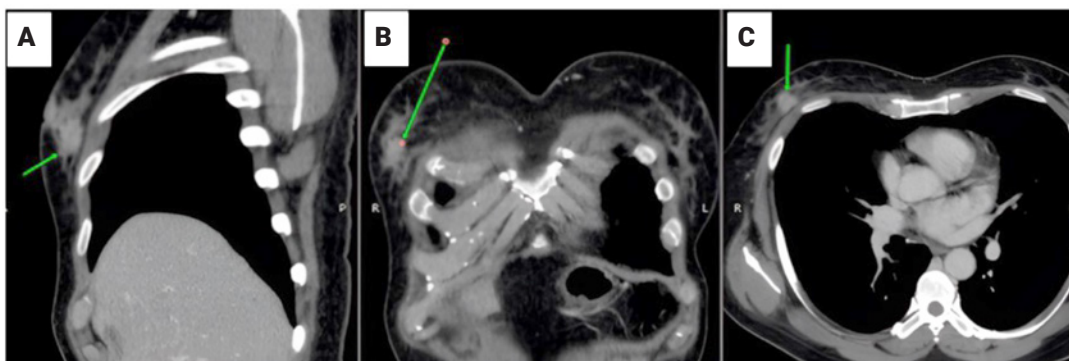


Table: Admission laboratories.

Laboratory	Result	Reference value
Hemoglobin	7.2 grams/deciliter	11-15 grams/deciliter
Hematocrit	27.3%	36-48% (woman)
Mean Corpuscular Volume	67.4 femtoliters	80-100 femtoliters
Leukocytes	18.77 x 1000/ μ L	4.5-11 x 1000/ μ L
Neutrophils	15.75 x 1000/ μ L	1.5-8 x 1000/ μ L
Platelet Count	282 x 1000/ μ L	150-450 x 1000/ μ L
Erythrocyte Sedimentation Rate	3 mm	0-15 mm
C-Reactive Protein	<0.4 milligrams/deciliter	0.4-1 milligrams/deciliter
Antinuclear Antibodies	AC-0	AC-0

DISCUSSION

The vascular manifestations of TA are variable. In more than 90% of cases, it presents with stenosis of different vascular beds, whereas aneurysmal disease occurs in approximately 25% of cases². Arterial involvement affects mainly the aorta and its main branches, with a special predilection for the subclavian and common carotid arteries (left side more than right), renal, vertebral, and innominate arteries⁴.

Different forms of vascular involvement are described in the literature in several types of vasculitis. For example, venous thrombosis in Behçet's disease or arterial involvement in ANCA-associated vasculitis, where the involvement of coronary and cerebral circulation can also be explained by atherosclerotic disease linked to systemic inflammation but not by vasculitic activity itself⁵. On the other hand, large vessel vasculitides, including TA, do not increase the risk of venous thromboembolic disease, but they do increase the risk of arterial involvement, similar to ANCA-associated vasculitides. In TA, an increased prevalence of cerebrovascular disease and transient ischemic attacks of 5-20% has been described and is associated with cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease⁵.

The relationship between cancer and vasculitis is rare and difficult to establish, as most reports lack the temporal relationship necessary to generate valid conclusions about this association⁶. Fain et al.⁷ reported 60 cases of vasculitis associated with malignancies over a 10-year follow-up period, with a higher incidence of vasculitis in hematologic malignancies (63.1% of cases). In this group of neoplasms, the most

common vasculitis is leukocytoclastic, and the only vasculitis associated with a specific neoplasm is polyarteritis nodosa with hairy cell leukemia⁷. In contrast, for TA, this association is extremely rare, and very little has been described in some cases of polycythemia rubra vera and in the context of paraneoplastic syndrome⁸.

Previous research has shown that patients with TA may exhibit a hypercoagulable state, characterized by increased platelet aggregation and elevated levels of fibrinogen and D-dimer⁹. Case reports have further highlighted severe arterial thrombosis, including distal aortic and iliac involvement, emphasizing the thrombotic risk associated with this disease¹⁰. Genetic studies have identified associations between polymorphisms in coagulation-related genes -such as F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13 G13T, FGB, ITGA2, ITGB3, and PAI-I- and the development of cardiovascular and thrombotic complications in TA patients¹¹. However, while these findings suggest a potential thrombotic risk, the quality of the evidence remains moderate, and there is a clear need for studies with more robust methodologies. Given the rarity of such manifestations, it remains challenging to draw definitive conclusions regarding the relationship between TA and thrombotic events.

In clinical practice, thrombotic complications in TA can lead to diagnostic delays, particularly when the initial presentation mimics other hypercoagulable disorders. The occurrence of arterial thrombosis, especially at atypical sites such as the superior mesenteric artery, should prompt a thorough evaluation for underlying vasculitis, as well as concurrent

prothrombotic conditions, including malignancy and antiphospholipid syndrome¹². Given this context, antiplatelet therapy has been proposed as an adjunctive measure to reduce the risk of arterial ischemic events in TA, particularly during active disease phases¹³. However, the optimal antithrombotic strategy for these patients remains to be clearly defined through prospective studies.

Our case underscores the importance of considering TA in the differential diagnosis of arterial thrombosis, particularly in young or middle-aged patients without significant atherosclerotic risk factors and highlights the need for comprehensive evaluation for potential underlying procoagulant states.

CONCLUSIONS

TA is a disease with diverse clinical presentations that can delay diagnosis. In advanced stages, vascular complications such as stenosis and atherosclerotic disease are common, predisposing patients to cerebrovascular and cardiovascular events. Unlike Behçet's disease, TA is not typically associated with thrombotic episodes, making it essential to rule out overlap with procoagulant states, including antiphospholipid syndrome and malignancy, particularly in patients with relevant risk factors.

BIBLIOGRAPHY

1. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):103-106. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.103.
2. Mason JC. Takayasu arteritis-advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(7):406-415. doi: 10.1038/nrrheum.2010.82.
3. JCS Joint Working Group. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). *Japanese Circulation Society. Circ J*. 2011;75(2):474-503. doi: 10.1253/circj.cj-88-0007.
4. Maffei S, Di Renzo M, Bova G, et al. Takayasu's arteritis: a review of the literature. *Intern Emerg Med*. 2006;1(2):105-112. doi: 10.1007/BF02936534.
5. Springer J, Villa-Forte A. Thrombosis in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):19-25. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835ad3ca.
6. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):44-49. doi: 10.1097/BOR.0b013e328359e780.
7. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1473-1480. doi: 10.1002/art.23085.
8. Abdulla MC. Paraneoplastic small vessel vasculitis and Takayasu arteritis associated with polycythemia rubra vera. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(7):986-988. doi: 10.1111/1756-185X.13882.
9. Igawa T, Nakanishi M, Iwata S, et al. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. *Thromb Haemost*. 1996;75(5):712-6.
10. Okada K, Nakazato Y, Nakamura M, et al. Unique case of Takayasu Arteritis with severe distal aortic stenosis and iliac thrombosis. *Ann Vasc Surg*. 2016;32:128.e7-13.
11. Zykova SN, Shmeleva IY, Ivanova M, et al. Associations of F2 (G20210A), F5 (G1691A), F7 (G10976A), F13 (G13T), FGB, ITGA2, ITGB3, and PAI-I gene polymorphisms with cardiovascular and thrombotic complications in patients with Takayasu arteritis from the Urals population. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2021;49(6):448-455.
12. Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, et al. Late diagnosis of Takayasu's arteritis with repeated attacks of heart failure and uncontrolled hypertension due to abdominal aortic thrombosis: case report and review of the literature. *Blood Pressure*. 2015;24:333-9.
13. Sari I, Demir M, Yilmaz E, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in Takayasu arteritis. *Circ J*. 2010;74(6):1236-41. doi: 10.1253/circj.CJ-09-0906.

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 fondeado el trabajo, deben ser aclaradas en un ítem titulado "Conflictos de interés" que debe figurar luego del resumen en inglés en caso de que sea menor a dos líneas, o al final del trabajo y antes de la bibliografía en caso de que sea una declaración detallada.

Guía para autores

En la primera página de las distintas colaboraciones deberá constar: título en castellano y en inglés, apellidos y nombres

completos de los autores, centro donde se realizó el trabajo, dirección del mismo y mail de contacto para la correspondencia o petición de separatas.

Secciones de la revista:

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

Artículos originales: presentación de una experiencia científica original, personal o grupal, que contribuya al progreso de la especialidad. El texto tendrá una extensión máxima de 20 páginas. Los distintos ítems figurarán en el siguiente orden: resumen en castellano e inglés de hasta 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 que 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.

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, Ardizzzone S, Rizzardini G, et al.

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

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

Actualizaciones/ Revisiones

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

Constará de:

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

