

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 36 • Volumen 36 • N° 4 • Octubre-diciembre de 2025 ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de **Reumatología**

• ARTÍCULOS ORIGINALES

Inflamación endotelial en pacientes
con artritis reumatoide tratados con tofacitinib:
un estudio observacional

Fatiga en pacientes con
lupus eritematoso sistémico:
datos del registro RELESSAR prospectivo

Cambios en el estado de actividad de
la enfermedad a lo largo del tiempo en pacientes
con lupus eritematoso sistémico: resultados
preliminares del registro RELESSAR prospectivo

Prevalencia de factores de riesgo para
complicaciones derivadas del uso de
antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en
pacientes con osteoartritis:
estudio observacional

Brechas en Reumatología:
barreras geográficas y
estructurales para los
servicios de Reumatología
en el sur de Argentina

Evaluación histopatológica
comparativa de terapias
intraarticulares en un modelo
experimental de osteoartritis

Comité Editorial de la Revista Argentina de Reumatología

Equipo editorial SAR

Editor Jefe:

Darío Scublinksky: 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 Buschiazio

Sergio Carbia

Horacio Matías Castro

Javier Cavallasca

Santiago Catalán Pellet

Tomás Cazenave

Vanessa Cervetto

María de los Ángeles Correa

Vanessa Cosentino

Carmen Laura De Cunto

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 Papasidero

Carla Pappalardo

Francisco Paulin

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Natalia Perrotta

María Milena Pertuz

Rebolledo

Luisa Plantalech

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Dr. Oscar Rillo

Ariana Ringer

Carla Saucedo

Valeria Scaglioni

Moisés Schapira

Marina Scolnik

Evelyn Soto

Edson Vellozo

Belén Virasoro

Marcela Young

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 36 • Volumen 36 • Nº 4 • Octubre-diciembre de 2025

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



Sociedad Argentina
de Reumatología

Registros Legales e Indexación

Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

Domicilio legal de la Revista:

Av. Callao 384, piso 2, depto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos
de la República Argentina: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo
Nº: RL-2023-67258517.

La Revista Argentina de Reumatología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología, que se edita ininterrumpidamente desde 1989. Se encuentra indizada en el Núcleo Básico de Revistas Científicas (NBR); en el Scientific Electronic Library Online (SciELO); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo y Directorio de Latindex Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC); en Google Académico; en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona; en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); en la base de datos Scopus (Elsevier) y en la base de datos Chemical Abstracts Service (CAS) de la American Chemical Society. La Revista Argentina de Reumatología y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.



Periodicidad:

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

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

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

Edita:

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

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curapaligüe 202, 9º piso, 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



Año 36 • Volumen 36 • Nº 4 • Octubre-diciembre de 2025 ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)

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

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

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

Presidente:

Dr. 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. EdsonVELOZO

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

• **Inflamación endotelial en pacientes con artritis reumatoide tratados con tofacitinib: un estudio observacional**

María Celina De la Vega, María Agustina Alfaro, Federico Benavidez, Cristian Alejandro Benítez, Martín Eleta, María Julieta Gamba, Ramiro Adrián Gómez, Juan José Real, Augusto Martín Riopedr, Gonzalo Rodríguez..... 87

• **Fatiga en pacientes con lupus eritematoso sistémico: datos del registro RELESSAR-prospectivo**

Malena Viola, María Celina de la Vega, Darío Mata, Martín Riopedre, Gimena Gómez, Carla Gobbi, Marina Micelli, Paula Alba, Alejandro Brigante, Agustina Damico, Romina Rojas Tessel, Mercedes García, Gelsomina Alle, Lucía Mendoza Martínez, Florencia Gordillo, Claudia Pena, Verónica Bellomio, Paula Corbalan, Maitén Sarde, Gisela Pendon, Carolina Aeschlimann, Paula Fernández, Manuel Rodríguez Gramazza, Bettina Sardi, Micaela Cosatti, Cecilia Pisoni, Joan Dapeña, Lucila García..... 94

• **Cambios en el estado de actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo en pacientes con lupus eritematoso sistémico: resultados preliminares del registro RELESSAR prospectivo**

Paula Fernández, Lucila García, Rosana Quintana, Karen Roberts, Carla Gobbi, Joan M. Dapeña, Marina Micelli, Paula Alba, Alejandro Brigante, Agustina Damico, Romina Rojas Tessel, Malena Viola, Gelsomina Alle, Lucía Mendoza Martínez, Florencia Gordillo, Claudia Pena, Verónica Bellomio, Paula Corbalan, Maitén Sarde, Gisela Pendon, Carolina Aeschlimann, Manuel Rodríguez, Bettina Sardi, Micaela Cosatti, Cecilia Pisoni, Mercedes García..... 102

• **Prevalencia de factores de riesgo para complicaciones derivadas del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con osteoartritis: estudio observacional**

Fernando Molina Restrepo, Álvaro Vallejos Narváez, Eleni Paredes Blandon, Gloria Esperanza Castro Osman, Andrés David Díaz Portilla..... 110

• **Brechas en Reumatología: barreras geográficas y estructurales para los servicios de reumatología en el sur de Argentina**

Carolina Ayelén Isnardi, Celeste Sebastiano, Karin Kirmayr, Mariela Aldrover, Mónica Díaz, Roberto Báez, Laura Herrera, Raúl Paniago, Gabriela Caballero, Ariana Ringer, Carla Matellán, Ignacio Bazzalo, Oscar Fernández Carro, Alberto García, Guillermo De Olloqui, Adriana López Cabanillas, Ariana Gallo, Lorena Ayala, Fernanda Abadie, Marcelo Pavia, Marcos Méndez, Juan Quintero, Federico Paniago..... 121

• **Evaluación histopatológica comparativa de terapias intraarticulares en un modelo experimental de osteoartritis**

Victoria Naomi Okimura, Henrique Guetter Abreu, Heloise Silva Giroto, Heloise Henrique Gomes, Luana Oliveira Gonçalves, Samya Hamad Mehanna, Vinicius Caron, Fernando Issamu Tabushi..... 128

Summary

ORIGINAL ARTICLES

• **Endothelial inflammation in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib: an observational study**

María Celina De la Vega, María Agustina Alfaro, Federico Benavidez, Cristian Alejandro Benítez, Martín Eleta, María Julieta Gamba, Ramiro Adrián Gómez, Juan José Real, Augusto Martín Riopedr, Gonzalo Rodríguez..... 87

• **Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELESSAR-prospective registry**

Malena Viola, María Celina de la Vega, Darío Mata, Martín Riopedre, Gimena Gómez, Carla Gobbi, Marina Micelli, Paula Alba, Alejandro Brigante, Agustina Damico, Romina Rojas Tessel, Mercedes García, Gelsomina Alle, Lucía Mendoza Martínez, Florencia Gordillo, Claudia Pena, Verónica Bellomio, Paula Corbalan, Maitén Sarde, Gisela Pendon, Carolina Aeschlimann, Paula Fernández, Manuel Rodríguez Gramazza, Bettina Sardi, Micaela Cosatti, Cecilia Pisoni, Joan Dapeña, Lucila García..... 94

• **Changes in disease activity status over time in patients with systemic lupus erythematosus: preliminary results from the prospective RELESSAR registry**

Paula Fernández, Lucila García, Rosana Quintana, Karen Roberts, Carla Gobbi, Joan M. Dapeña, Marina Micelli, Paula Alba, Alejandro Brigante, Agustina Damico, Romina Rojas Tessel, Malena Viola, Gelsomina Alle, Lucía Mendoza Martínez, Florencia Gordillo, Claudia Pena, Verónica Bellomio, Paula Corbalan, Maitén Sarde, Gisela Pendon, Carolina Aeschlimann, Manuel Rodríguez, Bettina Sardi, Micaela Cosatti, Cecilia Pisoni, Mercedes García..... 102

• **Prevalence of risk factors for complications associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with osteoarthritis: an observational study**

Fernando Molina Restrepo, Álvaro Vallejos Narváez, Eleni Paredes Blandon, Gloria Esperanza Castro Osman, Andrés David Díaz Portilla..... 110

• **Gaps in Rheumatology: geographic and structural barriers to Rheumatology services in southern Argentina**

Carolina Ayelén Isnardi, Celeste Sebastiano, Karin Kirmayr, Mariela Aldrover, Mónica Díaz, Roberto Báez, Laura Herrera, Raúl Paniago, Gabriela Caballero, Ariana Ringer, Carla Matellán, Ignacio Bazzalo, Oscar Fernández Carro, Alberto García, Guillermo De Olloqui, Adriana López Cabanillas, Ariana Gallo, Lorena Ayala, Fernanda Abadie, Marcelo Pavia, Marcos Méndez, Juan Quintero, Federico Paniago..... 121

• **Comparative histopathological evaluation of intra-articular therapies in an experimental model of osteoarthritis**

Victoria Naomi Okimura, Henrique Guetter Abreu, Heloise Silva Giroto, Heloise Henrique Gomes, Luana Oliveira Gonçalves, Samya Hamad Mehanna, Vinicius Caron, Fernando Issamu Tabushi..... 128

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Inflamación endotelial en pacientes con artritis reumatoide tratados con tofacitinib: un estudio observacional

Endothelial inflammation in patients with Rheumatoid Arthritis treated with Tofacitinib: an observational study

María Celina De la Vega¹, María Agustina Alfaro², Federico Benavidez¹, Cristian Alejandro Benítez², Martín Eleta³,
María Julieta Gamba², Ramiro Adrián Gómez², Juan José Real¹, Augusto Martín Riopedre¹, Gonzalo Rodríguez¹

¹ CEIM Investigaciones Médicas,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

² Hospital Nacional Alejandro Posadas,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

³ IMAXE, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: artritis reumatoide;
tofacitinib; riesgo cardiovascular.

Revista Argentina de Reumatología
2025; Vol. 36 (87-93)

RESUMEN

Introducción: la afectación cardiovascular es común en pacientes con artritis reumatoide (AR). El tofacitinib se ha asociado con un aumento de eventos cardiovasculares en algunos pacientes con AR. La tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG/TC) es una prueba sensible y específica para evaluar la inflamación de la pared vascular.

Objetivos: evaluar la inflamación vascular endotelial usando PET-FDG/TC en pacientes con AR activa que iniciaron tratamiento con tofacitinib al inicio y después de 12 semanas de tratamiento.

Materiales y métodos: estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Se incluyeron pacientes consecutivos con AR de actividad moderada/alta, sin tratamiento previo con bDMARD, que iniciaban tofacitinib. Se evaluaron datos clínicos, actividad de la enfermedad y se realizó PET-FDG/TC al inicio y a la semana 12 de tratamiento con tofacitinib. La inflamación endotelial se evaluó utilizando SUVmax y TBRmax. Se realizó ecografía Doppler de las arterias carótidas al inicio y a la semana 12, y se midió el grosor de la íntima-media.

Resultados: se incluyeron 30 pacientes, 70% mujeres, mediana de edad 57,5 años (IQR 42-65), duración mediana de la AR 5 años (IQR 2-12), DAS28ESR mediana 5.24 (IQR 4.6-6.1), CDAI mediana 27.5 (IQR 20-34). A la semana 12 del tratamiento con tofacitinib, los pacientes mostraron una disminución significativa en la actividad de la enfermedad según DAS28ESR (5.21 versus 3.04; $p<0,0001$) y CDAI (26.6 versus 8.80; $p<0,0001$), pero la captación de 18F-FDG en las áreas evaluadas no mostró diferencias significativas entre el inicio y la semana 12, con todas las áreas vasculares exploradas mostrando un SUVmax por encima del umbral predefinido que define inflamación al inicio.

Conclusiones: en nuestro estudio no encontramos cambios en la inflamación vascular a la semana 12 del tratamiento con tofacitinib, a pesar de la mejoría en la actividad de la enfermedad.

ABSTRACT

Contacto de la autora: María Celina De la Vega
E-mail: mainadelavega.mdlv@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 17/9/2025
Fecha de trabajo aceptado: 10/12/2025

Conflictos de interés: la Dra. María Celina De la Vega ha recibido honorarios de Pfizer. Los demás autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: rheumatoid arthritis; tofacitinib; cardiovascular risk.

Introduction: cardiovascular involvement is frequent in patients with rheumatoid arthritis (RA). The use of tofacitinib has been linked with an increase in cardiovascular events in some populations of RA patients. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (PET-FDG/TC) has emerged as a sensitive and specific test for the evaluation of vascular wall inflammation.

Objectives: evaluate the endothelial vascular inflammation using PET-FDG/TC in patients with active RA initiating tofacitinib at baseline and after 12 weeks of treatment.

Materials and methods: observational, prospective, multicentric study. Consecutive patients with RA with moderate/high activity, bDMARD-naïve, who were to start tofacitinib were included. Clinical data, disease activity, and a PET-FDG/TC were performed at baseline and at week 12 of tofacitinib treatment. Endothelial inflammation was assessed using SUVmax and TBRmax. Carotid artery Doppler ultrasonography was performed at baseline and week 12, and intima-media thickness was measured.

Results: 30 patients were included, 70% female, median age 57.5 (IQR 42-65) years old, median RA duration 5 (IQR 2-12) years, median DAS28ESR 5.24 (IQR 4.6-6.1), median CDAI 27.5 (IQR 20-34). At week 12 of tofacitinib treatment, patients showed a significant decrease in disease activity by DAS28ESR (5.21 vs 3.04, $p<0.0001$) and CDAI (26.6 vs 8.80, $p<0.0001$), but 18F-FDG uptake in the evaluated areas showed no significant difference between baseline and week 12, with all explored vascular showing a SUVmax over the prestipulated threshold defining inflammation at baseline.

Conclusions: In our study, we found no change in vascular inflammation at week 12 of tofacitinib treatment, despite improvement in disease activity.
Key word: rheumatoid arthritis; tofacitinib; cardiovascular risk.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent inflammatory arthritis worldwide, affecting 0.2-2% of the population in different cohort studies¹. It is a multi-systemic immune-mediated disease with predominant damage to the synovial tissue, causing pain and deformity due to erosive bone destruction.

In RA, extra-articular manifestations and comorbidities are frequent and have an impact on long-term prognosis. In an observational study evaluating the prevalence of comorbidities in RA, cardiovascular events (CVE) were the third most frequent comorbidity, after depression and asthma². Major CVEs were observed in 6% of patients in this study.

Mortality measured as the standardized mortality ratio (SMR) in patients with RA is higher than in the general population and varies between 1.3 and 2.3, CVEs being the main cause of death in these patients³.

The causes leading to CVEs include atherosclerosis and macro/microvascular coronary artery disease; pericardial, myocardial,

and vascular inflammation; heart valve disease; congestive heart failure; and pulmonary artery hypertension⁴. Accelerated atherosclerosis and atheromatous plaque rupture are related to vascular inflammation in patients with RA, adding disease-specific risk factors to the traditional risk factors like smoking, arterial hypertension, and dyslipidemia⁵.

Traditionally, intima-media thickness (IMT) of the carotid artery has been used as an easy-access, low-cost measure to evaluate established vascular atheromatous disease. In recent times, 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (PET-FDG/TC) has emerged as an alternative to IMT for the evaluation of vascular wall inflammation, being both sensitive and specific⁶. Several studies have evaluated vascular inflammation in different diseases (psoriasis, chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease, and diabetes)⁷, demonstrating inflammatory vascular disease by this method and showing its change across time. Uptake of 18F-FDG in the arterial walls is a common finding in patients with diseases

associated with vascular inflammation, and endothelial inflammation measured by PET-FDG/TC correlates with disease activity in RA⁸. This can be modified with pharmacologic interventions, as shown in a study evaluating patients with RA after starting triple therapy, where early changes in vascular inflammation could be seen after 4 weeks of treatment, and by week 12, a correlation was found between vascular inflammation and disease activity⁹. Some retrospective studies have demonstrated that 18F-FDG arterial uptake is associated with major CVEs¹⁰.

The introduction of new drugs and the consolidation of the “treat-to-target” (T2T) strategy have drastically changed the evolution of RA and diminished associated mortality¹¹. Janus Kinase (JAK) inhibitors, such as tofacitinib, have been proven effective in controlling disease activity in RA patients failing methotrexate and biologic treatments¹². JAKs are involved in signal transduction in multiple cytokine pathways related to the inflammatory response¹³, and the reduction of the inflammatory activity may lead to a reduction in arterial wall inflammation. However, recent data from the ORAL SURVEILLANCE study shows an elevated cardiovascular risk in certain populations of patients treated with tofacitinib as compared to those treated with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors¹⁴. Data about cardiovascular safety made an impact on the FDA position statement on the use of JAK inhibitors as in the recently published EULAR guidelines¹⁵, but clinical implications are being debated.

The aim of this study is to evaluate the endothelial vascular inflammation using PET-FDG/TC in patients with active RA initiating tofacitinib at baseline and after 12 weeks of treatment. As a secondary objective, to evaluate the frequency of carotid atheromatous plaque at baseline and at week 12.

MATERIALS AND METHODS

An observational, prospective, multicentric study was performed. Consecutive patients that were to start tofacitinib (5 mg BD or 11 mg QD) prescribed by their treating physician were included if they met the following criteria: RA fulfilling ACR/EULAR 2010 classification criteria¹⁵; ≥ 18 years old; moderate/high disease

activity by Disease Activity Score 28- (DAS28_{ESR}) (>3.2)¹⁶; inadequate response to classic synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs); and naïve of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). Exclusion criteria included: mayor cardiovascular events or risk factors (previous stroke, myocardial infarction, non-controlled congestive heart failure, diabetes); diagnosis of another inflammatory disease other than RA; prior history of chronic infection; chemotherapy or radiotherapy for cancer in the previous 5 years; patients with contraindications to the use of tofacitinib or PET-FDG-TC as judged by the investigator; and patients using statins or other hypolipemiant drugs. Tofacitinib was not provided by the investigators of this study.

The following data was assessed: sociodemographic data; RA duration since diagnosis; disease activity by DAS28_{ESR} and Clinical Disease Activity Index (CDAI); function by Health Assessment Questionnaire (HAQ-A)¹⁷; treatments; prior cardiovascular events; smoking status (present/past/never); arterial hypertension; body mass index (BMI); and laboratory including blood cell count, ESR, C reactive protein (CRP), liver enzymes, cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides.

Three visits were performed in this study in weeks 0, 4 and 12, according to Table 1. After the week 0 evaluation was completed, all patients started tofacitinib as prescribed by their treating physician.

PET-FDG/TC was performed at baseline (week 0) and at week 12 of tofacitinib treatment. Endothelial inflammation was assessed using maximum standardized uptake value (SUV) and maximum target-to-background ratio (TBR) in both carotid arteries and aorta (ascending, descending, and abdominal sections). A cut-off value of $SUV \geq 1.6$ was used as the definition of endothelial inflammation based on previous data⁹. Prior to performing the PET-FDG/CT, patients underwent a 5-hour fasting period. Blood glucose levels were confirmed to be ≤ 200 mg/dL before injection. A dose of 0.1 mCi/kg of body weight FDG was administered intravenously, followed by a waiting period of 60 to 75 minutes in a designated area. CT image acquisition was performed in the arterial phase, covering from the temporal region to the knees, followed by a

venous phase with the same anatomical range for attenuation correction. PET acquisition aligned with the venous range, with an acquisition time of 2 minutes per bed position, reduced to 1 minute per bed in the femoral region. The excretory phase spanned from the diaphragm dome to the pubis. The same observer has consistently interpreted all PET scans, which were conducted at the same center.

Carotid arteries doppler ultrasonography was performed at baseline and week 12 and intima-media thickness was measured. The frequency of patients with carotid artery plaque was established.

Descriptive statistics were performed. Continuous variables were expressed according to distribution as median (m) and interquartile range (IQR) or mean (x) and standard deviation (SD), and categorical variables were expressed as frequency and percentage. A comparison of initial characteristics between patients was performed using the Student's t test, Mann-Whitney's U test, ANOVA, Kruskal-Wallis, Chi², or Fisher's exact test according to the data analyzed. Pearson's test was used to correlate DAS28^{ESR}, CDAI, SUV_{max} and TBR_{max} and variation of SUV_{max} and TBR_{max} was analyzed using a

linear model for repeated analysis. A p value <0.05 was considered significant. All analysis was performed using R.

The current investigation has undergone scrutiny and received endorsement from The Independent Ethics Committee for Clinical Pharmacology Trials of the Foundation for Pharmacological and Drug Studies, "Prof. Luis M. Zieher," which holds accreditation from the Central Ethics Committee in Research, CEI FEFyM (resolution I.G.J. No. 001062 dated December 19, 2001). The protocol is identified by the number CV-1001.

This research complies with the ethical tenets delineated in the Declaration of Helsinki, the International Conference on Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP) guidelines, along with all relevant local statutes. The protocol has been meticulously examined to ascertain the safeguarding of participant rights, safety, and overall welfare. The independent ethics committee has scrutinized every facet of this protocol, encompassing participant recruitment, the informed consent process, and measures for data confidentiality, to guarantee adherence to the most rigorous ethical standards in clinical research.

Table 1: Study visits

	Week 0	Week 4	Week 12
DAS 28	X	X	X
HAQ	X		X
Apo A Apo B	X		X
Positron emission tomography	X		X
Carotid Doppler ultrasound	X		X
Physical exam	X	X	X
ESR and CRP	X	X	X
Cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides	X	X	X

DAS28: Disease Activity Score; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-Argentinean version; ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP: C-Reactive Protein; HDL: high-density lipoprotein; LDL: light density lipoprotein; ApoA1: lipoproteins A1; ApoB: apolipoproteins.

RESULTS

Thirty patients were included in the study, 70% female, median age 57.5 (IQR 42-65) years old, with a median RA duration of 5 (IQR 2-12) years. Median DAS28ESR was 5.24 (IQR 4.6-6.1) and median CDAI 27.5 (IQR 20-34). Other characteristics are shown in Table 2.

At week 12 of tofacitinib treatment, patients showed, compared to baseline, a significant

decrease in disease activity measured by DAS28ESR (5.21 vs 3.04; p<0.0001) and CDAI (26.6 vs 9; p<0.0001) and an improvement in function measured by HAQ (1.56 vs 1.1; p<0.0001). At week 12, a significant increase in total cholesterol (188 mg/dl vs. 207.5 mg/dl; p=0.004) and nominal increases in HDL, LDL, and triglycerides were found, with little impact on ApoA and ApoB (Table 3).

The 18F-FDG uptake in the five evaluated areas showed no significant difference between baseline and week 12 (Table 4), and all explored vascular areas showed a SUVmax over the prestipulated

threshold defining inflammation at baseline. Doppler ultrasonography of carotid arteries showed atheromatous plaques in 12 patients (40%), and this remained unchanged in week 12.

Table 2: Sociodemographic and clinical characteristics of the population.

Variables	n=30
Age (years), m (IQR)	57.5 (42-65)
Females, (%)	21 (70)
Comorbidities	
Arterial hypertension, n (%)	8 (26.7)
Smokers (currently), n (%)	2 (6.7)
Ex-smokers, n (%)	2 (6.7)
BMI, m (IQR)	25 (20-28)
Treatment	
Methotrexate, n (%)	14 (46.7)
Leflunomide, n (%)	1 (3.33)
Methotrexate + leflunomide, n (%)	15 (50)
Corticosteroids, n (%)	24 (80)
Prednisone doses (mg), m (IQR)	5 (5-10)

m: median; n: number; IQR: interquartile range; BMI: Body mass index

Table 3: Patients that received tofacitinib at baseline and at 6 months.

	Baseline visit	Week 12 visit	P value
DAS28 (ERS), m (IQR)	5.2 (4.6-6.1)	3 (2.4 - 3.5)	<0.001
CDAI, m (RIC)	27.5 (20-34)	9 (5-12)	<0.001
HAQ, m (RIC)	1.5 (1-2)	1.1 (0.75-1.4)	<0.001
Cholesterol (mg/dL), m (RIC)	188 (162-215)	207 (173-243)	0.004
HDL (mg/dL), m (RIC)	55 (44.5-64)	61 (49.5-68)	<0.001
LDL (mg/dL), m (RIC)	117.5 (97-141)	119 (85-146)	0.085
Triglycerides (mg/dL), m (RIC)	113 (95-151.5)	117 (86-158)	0.583
ApoA1, m (RIC)	170 (142-188)	172 (148-189)	0.935
ApoB, m (RIC)	100 (78-116)	98 (80-143)	0.157

ERS: erythro sedimentation; m: median; IQR: interquartile range; DAS28: Disease Activity Score; CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-Argentinean versión; HDL: high-density lipoprotein; LDL: light density lipoprotein; ApoA1: lipoproteins A1; ApoB: apolipoproteins.

Table 4: Vascular inflammation measured by PET-FDG/CT at baseline visit and week 12.

	SUVmax			TRBmax		
	Basal visit	Week 12	P value	Basal visit	Week 12	P value
Right common carotid artery, m (IQR)	1.9 (1.5-2.5)	1.9 (1.6-2.3)	0.327	0.8 (0.7-1.1)	0.9 (0.7-0.9)	1
Left common carotid artery, m (IQR)	1.9 (1.5-2.3)	1.8 (1.5-2.3)	1	0.8 (0.7-1.1)	0.9 (0.8-1.0)	0.571
Ascending aorta, m (IQR)	2.5 (2.1-3.0)	2.5 (2.3-2.9)	1	1.1 (1.0-1.3)	1.1 (1.1-1.3)	1
Descending aorta, m (IQR)	1.6 (1.4-1.9)	1.6 (1.5-1.8)	0.248	1.1 (0.9-1.2)	1.1 (1.0-1.3)	0.26
Abdominal aorta, m (IQR)	2.6 (2.2-2.8)	2.4 (2.12-80)	0.855	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (0.9-1.2)	0.327

m: median; IQR: interquartile range; PET-FDG/CT: positron emission tomography with fluorodeoxyglucose uptake.

DISCUSSION

This study aimed to evaluate the effect of tofacitinib treatment on vascular inflammation measured by PET-FDG/TC. To our knowledge, this is the first study evaluating changes in vascular inflammation using this technique in patients initiating tofacitinib treatment.

In our patients, we found no change in vascular inflammation at week 12 of treatment. Haavisto et al.⁹ showed a decrease in vascular inflammation after 4 weeks of triple csDMARD therapy in treatment-naïve patients with RA. Interestingly, this difference in results is in spite of similar SUVmax values at baseline between the two studies.

The presence of vascular inflammation in patients requiring progression to advanced therapy is logical at the first visit because these patients have uncontrolled disease. However, we did not observe a decrease in vascular inflammation despite better control of disease activity.

In Solomon et al.¹⁸, vascular inflammation measured by PET-FDG/TC was evaluated in patients randomly assigned to a TNF-alpha inhibitor vs. triple therapy (methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine). In this study, both groups improved their disease activity, but an association between articular improvement and vascular inflammation was not found. This finding is similar to the one from our study, and it may reinforce the idea that the mechanism behind vascular inflammation in RA is not limited only to the process of articular inflammation and has other variables not yet identified that fuel the elevation of cardiovascular risk in these patients.

Vascular inflammation measured by PET-FDG/TC was also evaluated by Bernelot Moens et al.¹⁹ in patients with RA in clinical remission for at least 6 months. In this study, patients in remission who were currently on TNF- α inhibitor therapy or who had previously received a TNF- α inhibitor and discontinued it due to sustained remission were compared with matched control patients. Globally, vascular inflammation in RA patients in remission was comparable to that of control patients (aortic TBRmax 2.3 ± 0.5 vs. 2.1 ± 0.3 ; $p=0.251$). However, in the subanalysis, RA patients in remission currently receiving a TNF- α inhibitor showed higher vascular inflammation than patients in remission who no longer required such therapy despite similar disease control. This dissociation between adequate disease control and persistent vascular inflammation is consistent with our study's results.

The alterations in serum lipids found in our study are in line with those reported in previous studies¹², and it has been shown that the reduction in serologic inflammatory markers correlates with the increase in HDL and LDL in patients with RA treated with tofacitinib²⁰. The exact mechanism behind this "lipid paradox" is still unknown, but it may be mediated by a lower accumulation of lipids in synovocytes and macrophages due to the restitution of the function of the ABCA1 protein that is down-

regulated during inflammation by IFN γ ²¹. In the ENTRACTE trial, a phase 4 trial comparing the cardiovascular safety of tocilizumab vs. etanercept in RA²², an elevation of serum lipids by IL-6 inhibition was found, but it didn't lead to any difference in cardiovascular risk during this study.

Chronic inflammation is the cornerstone of rheumatic disease pathogenesis, and it plays a key role in all the stages of atherosclerotic damage. The elevated incidence of cardiovascular events in these patients reduces their life expectancy compared to the general population. Despite the reduced cardiovascular mortality associated with the use of a T2T strategy, the role of tofacitinib in cardiovascular risk today remains obscure, and the lack of diagnostic algorithms for the early detection of cardiovascular disease in patients with rheumatic diseases is an ongoing unmet need⁴. Furthermore, the high cost and relatively low availability of PET-FDG/TC might make it difficult to make massive use of this technology in these patients.

In the ORAL SURVEILLANCE study¹⁴, a higher cardiovascular risk was found in RA patients treated with tofacitinib compared to those treated with TNF inhibitors. It's interesting to note that in our study we did not find an increase or decrease in vascular inflammation measured by PET-FDG/TC in patients treated with tofacitinib. Several real-life studies have failed to prove the increase in cardiovascular risk of tofacitinib as compared to TNF inhibitors, so the exact role of tofacitinib in cardiovascular risk and the mechanisms behind it are currently still under evaluation.

A limitation of the current study is the short follow-up period and the limited number of included patients. However, this data may prove useful for further study of endothelial inflammatory processes that lead to the elevated cardiovascular mortality in patients with rheumatic diseases and the effect of the current therapeutics on it.

In conclusion, in this study, we found no change in vascular inflammation at week 12 of tofacitinib treatment, despite improvement in disease activity. A percentage of this patient group is likely to have atherosclerosis, which may complicate the evaluation of vascular inflammation. Additionally, limitations related

to sample size and the short duration of follow-up challenge the interpretation due to the lack of significant variation in vascular inflammation rates.

Funding: this research received grant from Pfizer.

BIBLIOGRAPHY

- Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):863-77.
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62-8.
- Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(5):851-69.
- Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G. The Sphinx's riddle: cardiovascular involvement in autoimmune rheumatic disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):204.
- Mahmoudi M, Aslani S, Fadaei R, Jamshidi AR. New insights to the mechanisms underlying atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(3):287-97.
- Gogia S, Kaiser Y, Tawakol A. Imaging High-Risk Atherosclerotic Plaques with PET. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(12):76
- Frankowski R, Kobierecki M, Wittczak A, Różycka-Kosmowska M, Pietras T, Sipowicz K, et al. Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, and metabolic repercussions. The vicious cycle and its interplay with inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24.
- Skeoch S, Williams H, Cristinacce P, Hockings P, James J, Alexander Y, Waterton J, et al. Evaluation of carotid plaque inflammation in patients with active rheumatoid arthritis using (18)F-fluorodeoxyglucose PET-CT and MRI: a pilot study. *Lancet.* 2015;385 Suppl 1:S91.
- Haavisto M, Saraste A, Pirlä L, Hannukainen JC, Kalliokoski KK, Kirjavainen A, et al. Influence of triple disease modifying anti-rheumatic drug therapy on carotid artery inflammation in drug-naïve patients with recent onset of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(10):1777-85.
- Figueroa AL, Abdelbaky A, Truong QA, Corsini E, MacNabb MH, Lavender ZR, et al. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV events. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(12):1250-9.
- Low AS, Symmons DP, Lunt M, Mercer LK, Gale CP, Watson KD, et al. Relationship between exposure to tumor necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):654-60.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508-19.
- Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zwillich SH, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open.* 2016 Sep;2(2):e000308.
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-26.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:3-18.
- van Riel PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32.
- Esteve J, Batlle E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *Jo Rheumatol.* 1993;20(12):2116-22.
- Solomon DH, Giles JT, Liao KP, Ridker PM, Rist PM, Glynn RJ, et al. TARGET Trial Consortium. Reducing cardiovascular risk with immunomodulators: a randomised active comparator trial among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(3):324-30.
- Bernelot Moens SJ, van der Valk FM, Strang AC, Kroon J, Smits LP, Kneepkens EL, et al. Unexpected arterial wall and cellular inflammation in patients with rheumatoid arthritis in remission using biological therapy: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):115.
- Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, Zuckerman A, Riese R. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):71-80.
- Pérez-Baos S, Barrasa JI, Gratal P, Larrañaga-Vera A, Prieto-Potin I, Herrero-Beaumont G, Largo R. Tofacitinib restores the inhibition of reverse cholesterol transport induced by inflammation: understanding the lipid paradox associated with rheumatoid arthritis. *Br J Pharmacol.* 2017;174(18):3018-3031.
- Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):31-40.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Fatiga en pacientes con lupus eritematoso sistémico: datos del registro RELESSAR prospectivo

Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELESSAR-prospective registry

Malena Viola¹, María Celina de la Vega¹, Darío Mata¹, Martín Riopedre¹, Gimena Gómez¹, Carla Gobbi², Marina Micelli³, Paula Alba⁴, Alejandro Brigante⁵, Agustina Damico⁶, Romina Rojas Tessel⁷, Mercedes García⁸, Gelsomina Alle⁹, Lucía Mendoza Martínez¹⁰, Florencia Gordillo¹¹, Claudia Pena⁸, Verónica Bellomio¹², Paula Corbalan⁸, Maitén Sarde⁸, Gisela Pendon¹³, Carolina Aeschlimann¹⁴, Paula Fernández⁸, Manuel Rodríguez Gramazza⁸, Bettina Sardi⁸, Micaela Cosatti¹⁵, Cecilia Pisoni¹⁵, Joan Dapeña¹⁶, Lucila García⁸

RESUMEN

Introducción: la fatiga es una manifestación frecuente y poco comprendida del lupus eritematoso sistémico (LES) presente en hasta el 86% de los pacientes y con impacto negativo en la calidad de vida. Su evaluación sistemática sigue siendo una necesidad no cubierta en la práctica clínica.

Objetivos: evaluar el grado de fatiga en pacientes con LES mediante una escala visual análoga (EVA), y analizar su asociación con variables sociodemográficas y clínicas.

Materiales y métodos: estudio transversal basado en los datos de la visita basal del registro RELESSAR prospectivo de la Sociedad Argentina de Reumatología. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de LES ≤ 5 años. Se consideró fatiga significativa una EVA ≥ 4 . Se realizaron análisis univariados y multivariados para determinar factores asociados.

Resultados: se incluyeron 198 pacientes; el 53% presentó fatiga ≥ 4 . En el análisis multivariado, la fatiga se asoció con la actividad de la enfermedad (SLEDAI-2K) (OR 1,15; IC 95% 1,08–1,24; $p < 0,001$) y con el tiempo al diagnóstico (OR 1,84; IC 95% 1,23–2,92; $p = 0,005$). También se observó mayor frecuencia de hospitalizaciones y peor valoración global.

Conclusiones: la fatiga es prevalente en pacientes con LES y se asocia con mayor actividad, por lo cual se destaca la necesidad de su evaluación sistemática.

ABSTRACT

Introduction: fatigue is a frequent and poorly understood manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE), present in up to 86% of patients and negatively impacting quality of life. Its systematic assessment remains an unmet need in clinical practice.

Objectives: to evaluate the degree of fatigue in patients with SLE using a visual analog scale (VAS) and to analyze its association with sociodemographic and clinical variables.

- ¹ Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Hospital Allende, Córdoba, Argentina
- ³ Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Hospital Italiano de Córdoba, Córdoba, Argentina
- ⁵ Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Hospital Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina
- ⁸ Hospital Interzonal General de Agudos General San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁰ Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹¹ Hospital Antonio J. Scaravelli, Mendoza, Argentina
- ¹² Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán, Argentina
- ¹³ Hospital Zonal de Agudos Dr. Ricardo Gutiérrez, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹⁴ Instituto médico Fisherton, Rosario, Santa Fe, Argentina

¹⁵ Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

¹⁶ Hospital Donación Francisco Santojanni, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; fatiga; SLEDAI; tiempo al diagnóstico; calidad de vida.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (94-101)

Contacto de la autora: Malena Viola

E-mail: malenaviola@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 21/10/2025

Fecha de trabajo aceptado: 20/12/2025

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

Key words: systemic lupus erythematosus; fatigue; SLEDAI; time to diagnosis; quality of life.

Materials and methods: cross-sectional study based on the baseline visit of the RELESSAR-prospective registry of the Argentine Society of Rheumatology. Patients aged ≥ 18 years with an SLE diagnosis of ≤ 5 years were included. Significant fatigue was defined as VAS ≥ 4 . Univariate and multivariate analyses were performed to identify associated factors.

Results: a total of 198 patients were included; 53% presented fatigue ≥ 4 . In multivariate analysis, fatigue was associated with disease activity (SLEDAI-2K) (OR 1,15; IC 95% 1,08–1,24; $p < 0,001$) and time since diagnosis (OR 1,84; IC 95% 1,23–2,92; $p = 0,005$). Higher fatigue was also related to more frequent hospitalizations and worse global assessment.

Conclusions: fatigue is prevalent among patients with SLE and is associated with higher disease activity, underscoring the need for its systematic evaluation in clinical practice.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y crónica con una patogenia compleja que puede ocasionar un amplio espectro de signos y síntomas clínicos, entre los cuales se incluye la fatiga¹; esta es una manifestación poco comprendida y está presente en el 67-86% de los pacientes con LES^{2,3}. Se define como una sensación abrumadora de cansancio o agotamiento extraordinario que no se alivia completamente con el descanso o el sueño⁴. Puede presentar componentes físicos y mentales que interfieren con la capacidad de los individuos para desenvolverse en su vida cotidiana. Se asocia con irritabilidad, dificultad en la concentración y falta de motivación para las actividades diarias⁵. Adicionalmente se relaciona con mayor uso de recursos en atención sanitaria, peor calidad de vida y riesgo aumentado de incapacidad laboral⁴. Su evaluación periódica es una necesidad insatisfecha en los pacientes con LES, ya que más del 80% ha reportado que la misma no es abordada adecuadamente por el equipo de salud⁶.

En la mayoría de los casos la causa de la fatiga es desconocida; dentro de los factores asociados,

se han reportado alteraciones del sueño, inactividad física, depresión, dolor crónico⁷, ansiedad² y falta de apoyo social⁸. En relación a la actividad de la enfermedad, algunos estudios mostraron asociación entre el aumento de la actividad y la fatiga⁹, identificándose como un factor predictor a lo largo del tiempo¹⁰. La interrelación entre los diferentes factores mencionados y la fatiga no se comprende, y se ha postulado que estos mecanismos pueden cambiar con el tiempo y probablemente varíen entre las personas, por lo tanto, su óptimo manejo requiere un enfoque personalizado¹¹.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el grado de fatiga en pacientes con LES mediante una escala visual análoga (EVA), y su asociación con datos sociodemográficos y relacionados a la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal que incluyó la visita basal de los pacientes pertenecientes al registro multicéntrico prospectivo de LES de la Sociedad Argentina de Reumatología (RELESSAR-P). Los pacientes incluidos en RELESSAR-P tenían diagnóstico de LES según criterios del

American College of Rheumatology (ACR) 1982/1997, del Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC) 2012 o ACR/ European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2019, y un tiempo de evolución de la enfermedad menor o igual a 5 años. Se evaluó la presencia de fatiga mediante una EVA con un rango de 1-10. La muestra se dividió en dos grupos según la mediana de fatiga: 4 (Q1, Q3 0-10). Otras variables analizadas fueron: etnia (misma clasificación que GLADEL)¹², cobertura de salud (obra social, prepaga, pública o desconocida), nivel socioeconómico según la escala de Graffar¹³, edad, sexo, comorbilidades según criterios estandarizados (hipertensión arterial, diabetes, síndrome metabólico, dislipemia, osteoporosis, hipotiroidismo, obesidad y tabaquismo), tiempo al diagnóstico definido como el tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico medido en meses, manifestaciones clínicas propias del LES según criterios de clasificación, tratamiento con inmunosupresores convencionales y/o biológicos, y antecedentes de hospitalizaciones. Se definió infección grave como aquella condición infecciosa que requirió hospitalización, tratamiento con antibióticos intravenosos o que tuvo un desenlace fatal. Se realizó evaluación global del médico mediante el Physician global assessment (PGA) y valoración global del paciente con el Patient global assessment (PtGA), actividad de la enfermedad medida por el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2K)¹⁴ y daño a través del SLICC/SDI¹⁵.

Las variables continuas se resumieron utilizando la media y el desvío estándar (DE) si cumplían con el supuesto de normalidad, o con la mediana y los cuartiles 1 (Q1) y 3 (Q3) si este supuesto no se cumplía. Las variables categóricas se resumieron en términos de frecuencia y porcentaje. Las variables categóricas se compararon con el test chi-cuadrado o test de Fisher, y las continuas con el test t-Student si se cumplía el supuesto de normalidad, o el test de Wilcoxon en caso de que no se verificará dicho supuesto. Para determinar qué variables se asociaron a fatiga, se realizó regresión logística univariada y multivariada considerando las variables cuyo test de asociación haya dado como resultado

$p < 0,15$. Se estimaron los odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En todos los test el nivel de significación empleado fue de 0,05. Se utilizó el software R para el análisis de los datos.

Este estudio se realizó acorde a las guías de buenas prácticas clínicas (Good Clinical Practice, GCP), definidas en la International Conference on Harmonisation (ICH), y de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, la ley 3301/09 y los lineamientos del Comité de Ética. Los datos personales se mantuvieron anónimos y protegidos según las normas internacionales y nacionales vigentes para garantizar la confidencialidad acorde a la Ley de Protección de los Datos Personales N° 25.326/2000. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por un Comité de Ética independiente del Hospital San Martín de La Plata (protocolo HSMLP2020/0043). Los pacientes firmaron el consentimiento informado.

RESULTADOS

En el análisis se incluyeron 198 pacientes. La mediana de fatiga fue 4 (Q1, Q3 0-10) y la frecuencia de fatiga ≥ 4 fue 53%. Las características de la población fueron las siguientes: 175 pacientes de sexo femenino (88,4%), mediana de edad de 35 años (Q1-Q3: 27-50), 127 pacientes de etnia mestiza (64,1%). El resto de las características se detalla en la Tabla 1.

Los pacientes con fatiga ≥ 4 tuvieron mayor tiempo al diagnóstico (media 0,7 [DS 1,1] vs. 0,4 [DS 0,7]; $p=0,010$), un valor más elevado de SLEDAI-2K (mediana 6 [RIC 4,0; 10,0] vs. 2,0 [RIC 0; 6,0]; $p=0,001$), mayor frecuencia de antecedentes de hospitalizaciones ($n=57$ [54,8%] vs. $n=36$ [39,6%]; $p=0,047$), mayor porcentaje de manifestaciones mucocutáneas y generales ($n=64$ [61,0%] vs. $n=36$ [38,7%]; $p=0,003$) y un valor más elevado en la evaluación global del médico (mediana 2 [RIC 1,0; 2,0] vs. 1,00 [RIC 0; 1,0]; $p < 0,001$) y del paciente (mediana 5 [RIC 4,00; 7,00] vs. 2,00 [RIC 1,0; 3,0]; $p < 0,001$).

En la Tabla 2 se muestra el análisis multivariado. Las variables que se asociaron en forma independiente a fatiga ≥ 4 fueron: SLEDAI-2K (OR 1,15, IC 95% 1,08-1,24; $p < 0,001$) y tiempo al diagnóstico (OR 1,84, IC 95% 1,23-2,92; $p=0,005$).

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y tratamientos según el grado de fatiga.

	EVA fatiga <4 (n=93)	EVA fatiga ≥4 (n=105)	Valor p	Total (n=198)
Edad, Mediana [Q1, Q3]	36,0 (27,3; 51,8)	35,0 (26,0; 47,5)	0,362	35,0 (27,0; 50,0)
Sexo femenino, n(%)	80 (86,0)	95 (90,5)	0,429	175 (88,4)
Etnia, n(%)			0,787	
Afrolatinoamericana	2 (2,1)	1 (0,9)		3 (1,5)
Amerindia	7 (7,5)	5 (4,8)		12 (6,1)
Caucásica	22 (23,7)	25 (23,8)		47 (23,7)
Mestiza	59 (63,4)	68 (64,8)		127 (64,1)
Otras	3 (3,2)	6 (5,7)		9 (4,5)
Tiempo al diagnóstico, (años) media (DS)	0,4 (0,7)	0,7 (1,1)	0,010	0,579 (0,9)
Duración de la enfermedad (años) mediana (Q1, Q3)	2,0 [1,0; 5,0]	2,0 (1,0; 4,7)	0,349	2,00 (1,0; 5,0)
Cobertura médica, n(%)			0,478	
Obra social	47 (50,5)	45 (42,9)		92 (46,5)
Prepaga	13 (14,0)	11 (10,5)		24 (12,1)
Prepaga + obra social	1 (1,08)	1 (0,9)		2 (1,0)
Pública	32 (34,4)	47 (44,8)		79 (39,9)
Desconocida	0 (0)	1 (0,9)		1 (0,5)
Nivel socioeconómico, n(%)			0,182	
Bajo/medio bajo	32 (34,4)	51 (48,6)		83 (41,9)
Desconocido	4 (4,3)	6 (5,7)		10 (5,1)
Medio	45 (48,4)	37 (35,2)		82 (41,4)
Medio alto	12 (12,9)	11 (10,5)		23 (11,6)
Nivel educativo, en años, mediana (Q1, Q3)	12,0 (12,0; 16,0)	12,0 (11,5; 15,0)	0,284	12,0 (12,0; 15,0)
Comorbilidades				
Diabetes, n(%)	3 (3,3)	3 (2,9)	1,000	6 (3,1)
Hipertensión arterial, n(%)	22 (24,2)	18 (17,1)	0,298	40 (20,4)
Síndrome metabólico	3 (3,3)	7 (6,7)	0,340	10 (5,1)
Dislipemia	11 (12,1)	9 (8,6)	0,566	20 (10,2)
Hipotiroidismo	25 (27,2)	19 (18,3)	0,187	44 (22,4)
Osteoporosis	9 (10,5)	6 (6,7)	0,527	15 (8,5)
Obesidad (IMC ≥30)	8 (8,7)	10 (9,5)	1,000	18 (9,1)
Hábito tabáquico				
Exfumador	15 (17,4)	17 (16,8)	0,362	32 (17,1)
Actual	7 (8,1)	15 (14,9)		22 (11,8)
Nunca	64 (74,4)	69 (68,3)		133 (71,1)
Desconocido	7 (7,5)	4 (3,8)		11 (5,6)
Índice de actividad SLEDAI 2K, mediana (Q1, Q3)	2,0 [0; 6,0]	6,0 (4,0; 10,0)	<0,001	4,00 (2,0; 9,0)
Tratamiento LES				
Metotrexato	22 (36,7)	29 (41,4)	0,708	51 (39,2)
Antimaláricos	93 (100)	103 (98,1)	0,499	196 (99,0)
Leflunomida	1 (1,7)	5 (7,0)	0,218	6 (4,58)
Abatacept	0 (0)	1 (5,9)		1 (3,8)
Azatioprina	27 (43,5)	26 (37,7)	0,614	53 (40,5)
Ciclofosfamida IV	19 (31,7)	27 (38,0)	0,564	46 (35,1)
Micofenolato mofetil	20 (33,3)	32 (44,4)	0,262	52 (39,4)

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y tratamientos según el grado de fatiga.

	EVA fatiga <4 (n=93)	EVA fatiga ≥4 (n=105)	Valor p	Total (n=198)
Micofenolato mofetil	20 (33,3)	32 (44,4)	0,262	52 (39,4)
Rituximab	7 (7,8)	9 (50,0)	0,231	16 (59,3)
Corticoides orales	85 (92,4)	97 (94,2)	0,833	182 (93,3)
Corticoides en pulsos	34 (37,8)	47 (45,2)	0,369	81 (41,8)
Hospitalizaciones de relevancia clínica (desde el diagnóstico) n(%)	36 (39,6)	57 (54,8)	0,047	93 (47,7)
Infecciones graves	12 (13,0)	11 (10,7)	0,773	23 (11,8)
Índice de daño SLICC-SDI, mediana (Q1, Q3)	0 [0; 1,0]	0 (0; 1,0)	0,132	0 (0; 1,0)
SAF				
Sí	8 (9,4)	11 (12,1)	0,528	19 (10,8)
Anticuerpos sin clínica	6 (7,1)	10 (11,0)		16 (9,1)
Enfermedad de Sjögren asociada	16 (17,6)	17 (16,2)	0,946	33 (16,8)
Anti-DNA positivo, n(%)	51 (57,3)	63 (62,4)	0,573	114 (60,0)
Anti-Ro positivo, n(%)	42 (50,0)	37 (40,7)	0,276	79 (45,1)
Hipocomplementemia, n(%)	25 (28,1%)	35 (34,0)	0,470	60 (31,3)
Manifestaciones presentes al momento de la evaluación				
Manifestaciones generales y mucocutáneas actuales, n(%)	36 (38,7)	64 (61,0)	0,003	100 (50,5)
Manifestaciones neuropsiquiátricas, n(%)	3 (3,2)	7 (6,7)	0,340	10 (5,1)
Serositis, n(%)	2 (2,1)	7 (6,7)	0,177	9 (4,5)
Manifestaciones pulmonares, n(%)	3 (3,2)	6 (5,7)	0,505	9 (4,5)
Manifestaciones cardiovasculares, n(%)	2 (2,2)	1 (0,9)	0,603	3 (1,5)
Manifestaciones hematológicas, n(%)	23 (25,0)	30 (28,8)	0,657	53 (27,0)
Valoración global del médico (PGA), mediana (Q1, Q3)	1,0 (0; 1,0)	2,00 (1,0; 2,0)	<0,001	1,0 (0,7; 2,0)
Valoración global del paciente, mediana (Q1, Q3)	2,0 (1,0; 3,0)	5,00 (4,0; 7,0)	<0,001	4,0 (2,0; 6,0)

EVA: escala visual análoga; LES: lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome antifosfolípido.

Tabla 2: Análisis univariado y multivariado de los factores asociados a fatiga ≥4.

Variables	Análisis univariado				Análisis multivariado		
	N	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	p-valor
Tiempo al diagnóstico (por cada año)	195	1.58	1.12, 2.32	0,013	1.84	1.23, 2.92	0,005
Hospitalizaciones desde el diagnóstico	195	1.85	1.05, 3.30	0,034			
Manifestaciones generales y mucocutáneas actuales	198	2.47	1.40, 4.41	0,002			
Valoración global del paciente	188	1.58	1.37, 1.86	<0,001			
Valoración global del médico	188	2.34	1.67, 3.39	<0,001			
SLEDAI total	176	1.14	1.07, 1.22	<0,001	1.15	1.08, 1.24	<0,001

DISCUSIÓN

La mediana de fatiga fue 4 y el 53% de los pacientes estuvo por encima de este valor. Considerando que la fatiga es uno de los síntomas iniciales más frecuentemente reportados^{2,3}, tanto en el período previo al diagnóstico como a lo largo de la evolución de la enfermedad, su evaluación sistemática y periódica en el ámbito de la consulta ambulatoria adquiere particular relevancia^{5,6}. No obstante, pese a su alta prevalencia en las etapas tempranas del LES, la fatiga continúa siendo un síntoma subestimado en la práctica clínica habitual¹⁶.

En nuestro trabajo los pacientes con fatiga ≥ 4 tenían mayor tiempo al diagnóstico, un valor más elevado de SLEDAI-2K, mayor frecuencia de antecedentes de hospitalizaciones previas, mayor porcentaje de manifestaciones mucocutáneas y generales, y un valor más elevado en la evaluación global del médico y del paciente. Puntajes más altos de PGA y SLEDAI-2K reflejaron una mayor actividad del LES, incluyendo manifestaciones sistémicas y hallazgos de laboratorio¹⁷. La enfermedad activa se asoció con un mayor riesgo de hospitalizaciones, principalmente por brotes de la enfermedad, infecciones o una combinación de ambas¹⁸, lo que conlleva un incremento de los costos directos e indirectos^{19,20}.

En el análisis multivariado se observó asociación entre la actividad de la enfermedad y la presencia de fatiga; por lo tanto, este síntoma podría considerarse un marcador de actividad persistente a pesar de no estar contemplado en los índices convencionales de evaluación. En concordancia con esta hipótesis, la extensión a 6 años del estudio BLISS-76 demostró una mejoría sostenida de la fatiga en los pacientes tratados con belimumab. Dicha mejoría fue mayor en los pacientes con títulos elevados de anti-DNA de doble cadena y niveles disminuidos de C3/C4 al inicio del estudio, así como en aquellos que alcanzaron respuesta en el desenlace primario *SLE Responder Index-4* (SRI-4). En conjunto, estos hallazgos refuerzan la noción de que la fatiga podría constituir un síntoma que refleja la actividad de la enfermedad²¹.

En la literatura se han reportado resultados discordantes en relación a la presencia de fatiga y la actividad de la enfermedad. En el estudio de Arnaud et al. se observó una prevalencia de

fatiga del 67,7%, y en el análisis multivariado, la actividad de la enfermedad fue una de las variables que se asoció de forma independiente con la fatiga². En el estudio de Tench et al., el 81-92% de los pacientes presentaban fatiga, y al comparar la mediana de fatiga de acuerdo a la actividad de la enfermedad se observó que los valores de fatiga fueron 33% mayores en pacientes con enfermedad activa²². Por otro lado, el estudio de Azizoddin et al. evaluó la contribución de seis variables en el desarrollo de fatiga en 116 mujeres con LES. En el análisis de regresión lineal multivariado la actividad de la enfermedad no se asoció de manera significativa con fatiga. El estrés tuvo el mayor efecto sobre la fatiga, seguido por la depresión²³. El estudio de Barbera et al. evaluó la presencia de fatiga y los factores asociados en 102 mujeres en forma consecutiva a través de una escala visual análoga; respecto de la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI-2K, no se observó correlación²⁴.

Por último, en nuestro trabajo observamos una asociación entre la fatiga y el tiempo al diagnóstico del LES; este resultado podría explicarse por un mayor subdiagnóstico de la enfermedad en pacientes que presentan síntomas inespecíficos al inicio y por un mayor retraso en la consulta médica. Dentro de los factores asociados al retraso diagnóstico, se ha descripto la inespecificidad de los signos y síntomas iniciales, la demora en la consulta por parte del paciente, la falta de derivación a médicos especialistas y de criterios diagnósticos validados²⁵. La cohorte alemana LuLa evaluó el tiempo de retraso en el diagnóstico del LES y su asociación con la evolución de la enfermedad en 585 pacientes. La media de duración entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico del LES fue de 47 meses. Al realizar el análisis de regresión lineal se identificó que cuanto mayor fue el retraso en el diagnóstico, el nivel de fatiga fue mayor²⁶. Por último, una encuesta en línea realizada en los Estados Unidos evaluó 827 pacientes para conocer la experiencia respecto del retraso en el diagnóstico y determinar el acceso a la atención sanitaria. Este estudio identificó que los pacientes tardaron en promedio 2,1 años en buscar ayuda médica desde el inicio de los síntomas. La tasa de uso de recursos de atención de salud fue alta, y fue la fatiga la causa más frecuentemente reportada para buscar atención ambulatoria²⁷.

Nuestro estudio posee varias limitaciones: el bajo número de pacientes incluidos, el diseño transversal y la falta de evaluación de la ansiedad y depresión mediante escalas validadas, dos variables que han sido relacionadas con la fatiga en trabajos previos. Dentro de las fortalezas, podemos destacar que se trata de un estudio multicéntrico, los criterios de ingreso a la cohorte se establecieron previo al inicio del registro de datos, la recolección de la información se realizó en forma sistematizada y los datos fueron monitoreados por revisores independientes.

CONCLUSIONES

La distribución de la fatiga medida por EVA en nuestra cohorte reflejó que el 53% de los pacientes se encontraba por encima de la mediana, lo que resalta la importancia de su evaluación sistemática y periódica en el seguimiento clínico de pacientes con LES. En nuestro estudio, una mayor actividad de la enfermedad se asoció con niveles más elevados de fatiga. Asimismo, se observó que la fatiga se relacionó con un mayor tiempo al diagnóstico del LES. Estos hallazgos permiten concluir que la fatiga constituye un síntoma altamente prevalente, que debe ser priorizado y monitoreado de manera regular debido a su significativo impacto en la evolución clínica de los pacientes con LES.

Agradecimientos

A UNISAR.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Mertz P, Schlencker A, Schneider M, Gavand PE, Martin T, Arnaud L. Towards a practical management of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):1-5. doi:10.1136/lupus-2020-000441.
- Arnaud L, Gavand PE, Voll R, Schwarting A, Maurier F, Blaison G, et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(6):987-96. doi:10.1093/rheumatology/key398.
- Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg DA, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2012;21(5):465-76. doi:10.1177/0961203312436863.
- Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol*. 2012;7(2):217-27. doi:10.2217/IJR.12.4.
- Kawka L et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus. An update on its impact, determinants and therapeutic management. *J Clin Med* 2021;10(17):3996. doi: 10.3390/jcm10173996.
- Moses N, Wiggers J, Nicholas C, Cockburn J. Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with systemic lupus erythematosus. *Patient Educ Couns*. 2005 Apr;57(1):30-8. doi:10.1016/j.pec.2004.03.015.
- Da Costa D, Dritsa M, Bernatsky S, Pineau C, Ménard HA, et al. Dimensions of fatigue in systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral and psychosocial factors. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1282-8.
- Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol*. 2005 Sep;32(9):1699-705.
- Wysenbeek AJ, Leibovici L, Weinberger A, Guedj D. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease expression. *Br J Rheumatol*. 1993 Jul;32(7):633-5. doi:10.1093/rheumatology/32.7.633.
- Tayer WG, Nicassio PM, Weisman MH, Schuman C, Daly J. Disease status predicts fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Sep;28(9):1999-2007.
- Dures E, Farisoğulları B, Santos EJF, Molto A, Feldthausen C, Harris C, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;1260-7. doi:10.1136/ard-2023-244514.
- Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jan;83(1):1-17. doi:10.1097/01.md.0000104742.42401.e2.
- Méndez-Castellano H. Sociedad y estratificación: método Graffar-Méndez Castellano. Caracas (Venezuela): FUNDACREDESA; 1994. 206 p. ID: lil-335634.
- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi:10.1002/art.34473.
- Kapsala NN, Nikolopoulos DS, Flouda SP, Chavatzas AP, Tseronis DD, Aggelakos MD, et al. From first symptoms to diagnosis of systemic lupus erythematosus: mapping the journey of patients in an observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Jan;41(1):74-81. doi:10.55563/clinexprheumatol/x3s9td.
- Aranow C, Askanase A, Oon S, Huq M, Calderone A, Morand EF, Nikpour M. Laboratory investigation results influence Physician's Global Assessment (PGA) of disease activity in SLE. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):787-792. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216753.
- Pons-Estel GJ, Quintana R, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Serrano-Morales R, et al. Predictors of first hospitalization due to disease activity and infections in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2024 Nov;33(13):1492-1501. doi:10.1177/09612033241283551.

19. Murimi-Worstell IB, Lin DH, Kan H, Tierce J, Wang X, Nab H, et al. Healthcare utilization and costs of systemic lupus erythematosus by disease severity in the United States. *J Rheumatol*. 2021 Mar;48(3):385-393. doi:10.3899/jrheum.191187.
20. Jönsen A, Hjalte F, Willim M, Carlsson KS, Sjöwall C, Svenungsson E, et al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):684-90. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.013.
21. Strand V, Berry P, Lin X, Asukai Y, Punwaney R, Ramachandran S. Long-term impact of belimumab on health-related quality of life and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: six years of treatment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):829-838. doi:10.1002/acr.23788.
22. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2000;39(11):1249-54. doi:10.1093/rheumatology/39.11.1249.
23. Azizoddin DR, Gandhi N, Weinberg S, Sengupta M, Nicassio PM, Jolly M. Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus*. 2019;28(2):163-73. doi:10.1177/0961203318817826
24. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Castell S, Castro F, Ojeda F, Carbonell J. Prevalence and factors associated with fatigue in female patients with systemic lupus erythematosus. *Med Clin*. 2018;151(9):353-8. doi:10.1016/j.medcli.2017.12.007.
25. Bruce IN, Buie J, Bloch L, Bae SC, Costenbader K, Levy RA, et al. Lupus spectrum ambiguity has long-term negative implications for patients. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):1-6. doi:10.1136/lupus-2022-000856.
26. Kernder A, Richter JG, Fischer-Betz R, Winkler-Rohlfing B, Brinks R, Aringer M, et al. Delayed diagnosis adversely affects outcome in systemic lupus erythematosus: Cross sectional analysis of the LuLa cohort. *Lupus*. 2021;30(3):431-8. doi:10.1177/0961203320983445.
27. Al Sawah S, Daly RP, Foster S, Naegeli A, Benjamin K, Doll H, et al. Understanding delay in diagnosis, access to care and the satisfaction care in Lupus: Findings from a cross-sectional online survey in the United States. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):812.2-812. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.1159.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Cambios en el estado de actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo en pacientes con lupus eritematoso sistémico: resultados preliminares del registro RELESSAR prospectivo

Changes in disease activity status over time in patients with systemic lupus erythematosus: preliminary results from the prospective RELESSAR registry

Paula Fernández¹, Lucila García¹, Rosana Quintana², Karen Roberts³, Carla Gobbi⁴, Joan M. Dapeña⁵, Marina Micelli⁶, Paula Alba⁷, Alejandro Brigante⁸, Agustina Damico⁹, Romina Rojas Tessel¹⁰, Malena Viola¹¹, Gelsomina Alle¹², Lucía Mendoza Martínez¹³, Florencia Gordillo¹⁴, Claudia Pena¹, Verónica Bellomio¹⁵, Paula Corbalan¹⁵, Maitén Sarde¹, Gisela Pendon¹⁶, Carolina Aeschlimann¹⁷, Manuel Rodríguez¹, Bettina Sardi¹, Micaela Cosatti¹⁸, Cecilia Pisoni¹⁸, Mercedes García¹

RESUMEN

Introducción: el lupus eritematoso sistémico (LES) presenta una evolución heterogénea. Los estados de remisión o baja actividad de la enfermedad (low disease activity, LDA) se asocian con menor daño acumulado y mayor supervivencia, respaldando la estrategia del tratamiento por objetivos.

Objetivos: evaluar la distribución de la remisión, LDA y enfermedad activa al ingreso y al año (T1) en la cohorte RELESSAR prospectiva y analizar la influencia de las características basales en el estado de actividad al año.

Materiales y métodos: se incluyeron pacientes con ≤ 5 años de evolución del LES. Se definió remisión: SLEDAI-2K = 0, prednisona (PDN) ≤ 5 mg/día e inmunosupresión (IS) en dosis de mantenimiento (DM); LDA: SLEDAI-2K ≤ 4 , PDN ≤ 5 mg/día e IS en DM; y enfermedad activa: SLEDAI-2K > 4 y/o PDN > 5 mg/día y/o terapia de inducción. Los antipalúdicos siempre estuvieron permitidos. Se evaluó T0 (visita basal) y T1 (visita al año del seguimiento).

Resultados: de un total de 246 pacientes, se incluyeron 109. Al año, el 26% logró o mantuvo remisión y el 24% LDA, mientras que el 50% permaneció o viró a enfermedad activa. En el análisis multivariado, la evaluación global de los pacientes (OR 1.36; IC 95% 1,13-1,67; $p=0,002$) y los niveles bajos de fracción C3 del complemento (OR 2.94; IC 95% 1,14-8,04; $p=0,029$) se asociaron independientemente con enfermedad activa al año.

Conclusiones: la mitad de los pacientes presentó enfermedad activa al año y ello se asoció a medidas subjetivas (evaluación global del paciente) y objetivas (niveles bajos de C3) registradas al inicio. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de una terapia temprana y agresiva para alcanzar los objetivos del tratamiento.

- ¹ Hospital San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ² Centro Crear, Rosario, Santa Fe, Argentina
- ³ Grupo de Estudio de Lupus Eritematoso Sistémico, Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina
- ⁵ Sanatorio Méndez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
- ⁸ Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Hospital Dr. José Penna, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁰ Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina
- ¹¹ Hospital Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹² Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Hospital Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁴ Hospital El Carmen, Mendoza, Argentina

¹⁵ Hospital Padilla, Tucumán, Argentina

¹⁶ Hospital Gutiérrez, La Plata,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

¹⁷ Hospital Provincial, Rosario,
Santa Fe, Argentina

¹⁸ Centro de Educación Médica e
Investigaciones Clínicas “Norberto
Quiroga” (CEMIC), Ciudad Autónoma
de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: lupus eritematoso
sistémico; actividad de la
enfermedad; SLEDAI.

Revista Argentina de Reumatología
2025; Vol. 36 (102-109)

Contacto de la autora: Paula Fernández
E-mail: fernandez.reumato@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 23/10/2025
Fecha de trabajo aceptado: 15/12/2025

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

Key words: systemic lupus
erythematosus; disease activity;
SLEDAI.

ABSTRACT

Introduction: systemic lupus erythematosus (SLE) has a heterogeneous course. States of remission or low disease activity (LDA) are associated with less accumulated damage and greater survival, supporting the treat-to-target strategy.

Objectives: to evaluate the distribution of remission, LDA, and active disease at baseline and at one year (T1) in the RELESSAR-prospective cohort, and to analyze the influence of baseline characteristics on disease activity status at one year.

Materials and methods: patients with ≤ 5 years of SLE duration were included. Definitions: Remission when SLEDAI-2K=0, prednisone (PDN) ≤ 5 mg/day, and immunosuppression (IS) at maintenance doses; LDA when SLEDAI-2K ≤ 4 , PDN ≤ 5 mg/day, and IS at maintenance doses; and active disease when SLEDAI-2K > 4 and/or PDN > 5 mg/day and/or induction therapy. Antimalarials were allowed. Assessments were performed at T0 (baseline visit) and T1 (one-year follow-up).

Results: of 246 patients, 109 were included. At one year, 26% achieved or maintained remission and 24% LDA, while 50% remained in or progressed to active disease. In the multivariable analysis, the patient global assessment (OR 1.36; 95% CI 1.13–1.67; $p=0.002$) and low complement C3 levels (OR 2.94; 95% CI 1.14–8.04; $p=0.029$) were independently associated with active disease at one year.

Conclusions: half of the patients had active disease at one year, which was associated with subjective (patient global assessment) and objective (low C3 levels) measures recorded at baseline. These findings reinforce the need for early and aggressive therapy to achieve treatment goals.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una amplia variedad de manifestaciones clínicas y un riesgo de daño orgánico irreversible, lo que conlleva mayor morbilidad y mortalidad¹.

El concepto de estado de actividad de la enfermedad en el LES se refiere al grado de actividad clasificado como remisión, baja actividad de la enfermedad (low disease activity, LDA) o enfermedad activa². Durante la última década se han propuesto múltiples definiciones de remisión y de LDA¹. En 2015, Franklyn et al. definieron LDA como un índice de actividad de enfermedad según el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI-2K) ≤ 4 , sin actividad en órganos mayores, ni nuevas manifestaciones de la enfermedad, una evaluación global del médico ≤ 1 , dosis diaria de prednisona $\leq 7,5$ mg y tratamiento inmunosupresor o biológico estable³. En 2021, el grupo Definition Of Remission In Systemic Lupus (DORIS) propuso una definición unificada de remisión: SLEDAI clínico=0; evaluación global del médico $< 0,5$; prednisona ≤ 5 mg/día y uso estable de antipalúdicos e inmunosupresores⁴.

Las recomendaciones de la European Alliance of Associations for Rheumatology 2023 (EULAR) establecieron tanto la remisión como LDA como objetivos terapéuticos, los cuales definen un SLEDAI de 0 en el primer caso y ≤ 4 en el segundo, prednisona diaria ≤ 5 mg y tratamiento inmunosupresor o biológico estable y bien tolerado⁵. Alcanzar estas metas se ha asociado con menor daño acumulado y mayor supervivencia, respaldando la implementación de una estrategia de tratamiento por objetivos en el LES⁶.

El objetivo de este estudio fue evaluar la distribución del estado de actividad de la enfermedad -según los porcentajes de remisión, LDA y enfermedad activa- al ingreso a la cohorte RELESSAR prospectiva y luego de un año de seguimiento, así como explorar la potencial influencia de las características basales en el estado de actividad de la enfermedad al año.

MATERIALES Y MÉTODOS

La base de datos RELESSAR prospectiva es un registro multicéntrico de la vida real promovido en 2021 por el grupo de estudio de LES de la Sociedad Argentina de Reumatología. Los da-

tos se vuelcan a una base de datos denominada ARTHROS. Para la inclusión de pacientes se requiere de visitas anuales durante un mínimo de 5 años y una duración de la enfermedad ≤ 5 años, así como cumplir con los criterios de clasificación para LES del *American College of Rheumatology* (ACR) 1997, del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology* (SLICC) 2012 y del *ACR/European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) 2019. En este estudio solo se incluyeron aquellos pacientes con datos disponibles que permitieran la estratificación en grupos independientes. Los datos se analizaron en diciembre de 2024.

Se definió como remisión a SLEDAI-2K=0 y prednisona ≤ 5 mg/día y uso de inmunosupresores en dosis de mantenimiento (sin terapia de inducción a la remisión); LDA a SLEDAI-2K ≤ 4 y prednisona ≤ 5 mg/día y uso de inmunosupresores en dosis de mantenimiento (sin terapia de inducción a la remisión); y como enfermedad activa a SLEDAI-2K > 4 y/o prednisona > 5 mg/día y/o uso de inmunosupresores en esquema de inducción a la remisión. Se permitió el uso de antipalúdicos en todos los grupos.

Las variables consideradas incluyeron: datos sociodemográficos (edad, sexo, grupo étnico según grupo de estudio GLADEL¹⁴, cobertura médica, estado socioeconómico según escala de Graffar¹⁵), retraso en el diagnóstico (tiempo entre el comienzo de los síntomas atribuibles al LES y el diagnóstico), manifestaciones clínicas de la enfermedad y marcadores de laboratorio (valor de C3 y C4, presencia de anticuerpo anti-DNA). Se analizó el índice de actividad SLEDAI-2K¹⁶, tratamientos utilizados, índice de daño SDI (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index score*)¹⁷, hospitalizaciones desde el diagnóstico, evaluación global del médico y evaluación global del paciente según escala visual análoga.

Los pacientes fueron evaluados en T0 (visita basal) y T1 (seguimiento al año). Se analizó: 1) la distribución de remisión, LDA y enfermedad activa en T0 y T1; 2) la influencia de las características basales sobre el estado de actividad al año. La muestra se dividió en dos grupos según el estado de actividad en T1 (remisión/LDA vs. enfermedad activa).

Se realizó un análisis descriptivo. Las variables categóricas se compararon con el test de chi-cuadrado o test de Fisher según correspon-

diera, y las variables continuas con la prueba de t de Student, si se cumplía el supuesto de normalidad, o el test de Kruskal Wallis, en caso que no se verificará dicho supuesto. Para analizar el supuesto de normalidad de las variables continuas se aplicó el test de Shapiro-Wilk. Posteriormente, se ajustaron modelos de regresión logística univariados a partir de aquellas variables que presentaron asociaciones estadísticamente significativas. Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística multivariado utilizando un procedimiento de selección paso a paso con el objetivo de obtener el modelo óptimo que incluyera las variables basales significativamente asociadas con el estado de la enfermedad al año de seguimiento. Para las mismas se estimaron los *odds ratio* (OR) con sus intervalos del 95% de confianza (IC 95%). En todos los test se usó el nivel de significación estadística de 0,05. Se utilizó el *software* R para el análisis de los datos.

El estudio se llevó a cabo conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital San Martín de La Plata (protocolo HSMLP2020/0043). Se garantizó la confidencialidad de la información, se obtuvo consentimiento informado, y los datos personales fueron codificados y protegidos según las regulaciones locales (Ley 25.326) e internacionales.

RESULTADOS

Se obtuvieron datos basales de 246 pacientes y finalmente en el análisis se incluyeron 109 con datos suficientes, de los cuales 69 se encontraban activos del LES al ingreso al registro, y el resto en remisión y LDA.

La Figura muestra los cambios en el estado de actividad de la enfermedad al año del ingreso a la cohorte: 28 de 109 pacientes (25,7%) lograron o mantuvieron la remisión, 26 de 109 (23,8%) lograron o mantuvieron LDA, y 55 de 109 (50,5%) permanecieron o viraron a estado de actividad.

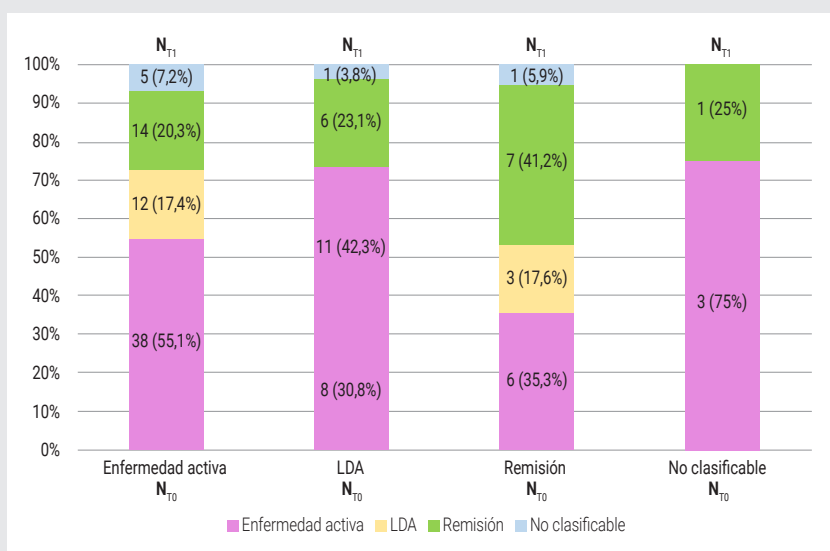
Se analizaron los 69 pacientes que presentaban enfermedad activa al inicio. De ellos, el 37,7% alcanzó la remisión o LDA, mientras que el 55% permaneció en estado de enfermedad activa al año. Al comparar las variables basales entre los que lograron la remisión/LDA y aquellos que continuaron con enfermedad activa, se observaron diferencias significativas en el puntaje basal del SLEDAI-2K (6,00 [4,25-8,00] vs. 9,00 [6,00-12,00],

$p=0,038$) y en la evaluación global del paciente (4,00 [3,25-5,75] vs. 7,00 [5,00-7,00], $p=0,014$).

Se realizó una comparación de las variables basales según el estado de actividad de la enfermedad en T1 cuyos resultados se presentan en la Tabla 1. Se observó que los pacientes que permanecieron o viraron a estado de enfermedad activa tendieron a ser más jóvenes (32,5 [24,0-40,8] vs. 36,5 [28,3-51,5] años; $p=0,084$) y con mayor frecuencia de compromiso renal inicial (20 [37,0%] vs. 11 [20,4%]; $p=0,088$). Los niveles bajos de la fracción C3 del complemento fueron significativamente más frecuentes en este grupo (40 [80,0%] vs. 31 [57,4%]; $p=0,023$). Asimismo, la actividad basal medida por el SLEDAI-2K fue ma-

yor (6,0 [3,5-11,5] vs. 4,0 [2,0-6,0]; $p=0,039$), al igual que la evaluación global del médico (1,50 [1,0-2,0] vs. 1,0 [1,0-1,5]; $p=0,043$) y, con una diferencia más pronunciada, la evaluación global del paciente (6,0 [3,0-7,0] vs. 3,0 [2,0-5,0]; $p<0,001$). El resto de las variables demográficas, socioeconómicas, clínicas e inmunológicas, así como los tratamientos recibidos al inicio, no mostraron diferencias significativas entre los grupos. En el análisis multivariado, las variables basales asociadas con enfermedad activa al año del ingreso a la cohorte fueron la evaluación global del paciente (OR 1.36; IC 95% 1,13-1,67; $p=0,002$) y los niveles bajos de fracción C3 del complemento (OR 2.94; IC 95% 1,14-8,04; $p=0,029$) (Tabla 2).

Figura: Cambios en el estado de la actividad de la enfermedad al año de seguimiento (T1).



N_{T0}: total de pacientes en cada estado en T0; **N_{T1}**: total de pacientes en cada estado en T1; **N_{T0}**: enfermedad actividad 140; LDA 63; remisión 33; no clasificable 20 (datos insuficientes para clasificar). Para el cálculo de los porcentajes en T1, se excluyeron los pacientes que no completaron la visita T1.

Tabla 1: Comparación de las características basales (T0) según el estado de actividad de la enfermedad al año de seguimiento (T1).

Características basales (T0)	Remisión/LDA (T1) n=54	Enfermedad activa (T1) n=55	Valor p	Total n=109
Edad , mediana [Q1, Q3]	36,5 [28,3; 51,5]	32,5 [24,0; 40,8]	0,084	34,5 [26,0; 46,5]
Sexo femenino , n (%)	43 (79,6)	50 (90,9)	0,164	93 (85,3)
Grupo étnico , n (%)			0,140	
Mestizo	43 (79,6)	36 (65,5)		79 (72,5)
Caucásico	8 (14,8)	8 (14,5)		16 (14,7)
Afrolatinoamericano	2 (3,7)	8 (14,5)		10 (9,2)
Amerindio	1 (1,9)	1 (1,8)		2 (1,8)
Cobertura médica , n (%)			0,150	
Obra social + prepaga	32 (59,3)	24 (43,6)		56 (51,4)
Pública	22 (40,7)	31 (56,4)		53 (48,6)
Estado socioeconómico , n (%)			1,000	
Medio/bajo	30 (60,0)	28 (60,9)		58 (60,4)
Medio/Medio-alto	20 (40,0)	18 (39,1)		38 (39,6)
Retraso en el diagnóstico (meses) , mediana [Q1, Q3]	0 [0,0; 1,0]	0 [0,0; 1,0]	0,814	0 [0,0; 1,0]
Manifestaciones generales y mucocutáneas , n (%)	27 (50,0)	29 (52,7)	0,926	56 (51,4)
Manifestaciones hematológicas , n (%)	12 (22,6)	19 (34,5)	0,248	31 (28,7)
Manifestaciones musculoesqueléticas , n (%)	17 (31,5)	24 (43,6)	0,266	41 (37,6)
Manifestaciones renales , n (%)	11 (20,4)	20 (37,0)	0,088	31 (28,7)
Serositis , n (%)	2 (3,7)	4 (7,3)	0,679	6 (5,5)
C3 bajo , n (%)	31 (57,4)	40 (80)	0,023	71 (68,3)
Anti DNAn , n (%)	33 (61,1%)	31 (59,6%)	1,000	64 (60,4%)
SLEDAI-2K , mediana [Q1, Q3]	4,0 [2, 6]	6,0 [3,5; 11,5]	0,039	4,0 [2, 8]
Corticoides (VO) , n (%)	51 (94,4)	54 (98,2)	0,363	105 (96,3)
Antimaláricos , n (%)	54 (100,0)	55 (100,0)	-	109 (100,0)
Metotrexato , n (%)	10 (27,0)	14 (35,0)	0,611	24 (31,2)
Micofenolato , n (%)	15 (46,9)	10 (40,0)	0,803	25 (43,9)
Azatioprina , n (%)	11 (29,7)	17 (43,6)	0,311	28 (36,8)
Ciclofosfamida (IV) , n (%)	13 (35,1)	12 (30,8)	0,872	25 (32,9)
Rituximab , n (%)	3 (60,0)	5 (50,0)	1,000	8 (53,3)
Belimumab , n (%)	1 (20,0)	6 (60,0)	0,282	7 (46,7)
SDI , median [Q1, Q3]	0 [0,0; 1,0]	0 [0,0; 1,0]	0,972	0 [0,0; 1,0]
Hospitalizaciones desde el diagnóstico , n (%)	25 (46,3)	29 (52,7)	0,631	54 (49,5)
Evaluación global del médico , mediana [Q1, Q3]	1 [1,0; 1,5]	1,50 [1,0; 2,0]	0,043	1 [1,0; 2,0]
Evaluación global del paciente , mediana [Q1, Q3]	3 [2,0; 5,0]	6 [3,0; 7,0]	<0,001	4 [3,0; 6,0]

T0: basal; T1: luego de 1 años de seguimiento; LDA: low disease activity (baja actividad de la enfermedad); VO: vía oral; IV: intravenosa; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease ActivityIndex (2000); SDI: Systemic Lupus International CollaboratingClinics/American College of Rheumatology Damage Index score; Q1: primer cuartil (percentil 25); Q3: tercer cuartil (percentil 75). Nota: para el cálculo de los porcentajes los datos faltantes no se tuvieron en cuenta.

Tabla 2: Variables basales (T0) asociadas a la enfermedad activa al año de seguimiento (T1). Análisis uni y multivariado.

		Análisis univariado			Análisis multivariado		
Características	N	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	p-valor
Edad	86	0.97	0,94; 1,00	0,066			
SLEDAI-2K	104	1.10	1,03; 1,19	0,013			
C3 bajo	104	2.97	1,26; 7,39	0,015	2.94	1,14; 8,04	0.029
Evaluación global del médico	103	1.57	1,04; 2,44	0,036			
Evaluación global del paciente	97	1.37	1,15; 1,66	<0,001	1.36	1,13; 1,67	0.002

DISCUSIÓN

Este estudio aporta datos preliminares del mundo real sobre la distribución del estado de la enfermedad al año de seguimiento en pacientes con LES que presentaron diagnóstico menor o igual a 5 años.

Luego de un año de seguimiento, casi la mitad de los pacientes se encontraba en remisión/LDA. Estos resultados contrastan con lo reportado en la cohorte LUMINA, la cual analizó el total de visitas de sus pacientes por un tiempo medio de 2 años (basal, cada seis meses el primer año y luego de manera anual) y concluyó que solo el 17% de las visitas presentaba remisión o LDA, mientras que la gran mayoría reflejaba enfermedad activa¹². Asimismo, en la cohorte GLADEL casi el 35% de los pacientes alcanzó remisión (con o sin tratamiento) o LDA como mejor estado durante un período medio de seguimiento de 2,3 años¹¹. Esta discrepancia podría explicarse, al menos en parte, por diferencias en las definiciones aplicadas, en la duración del seguimiento y en la frecuencia de las evaluaciones clínicas.

Al analizar específicamente a los pacientes con enfermedad activa al inicio, se observó que el 37,7% alcanzó remisión o LDA al año, mientras que el 55% permaneció activo. Estos resultados son consistentes con estudios previos. Por ejemplo, en una cohorte prospectiva de pacientes recién diagnosticados con LES, casi la mitad (46%) presentó actividad persistente durante la mayoría de las visitas del primer año⁷. Similar a lo reportado en otros estudios, el grupo que permaneció activo al año presentó mayor puntaje SLEDAI-2K basal. Sin embargo, a diferencia de dichos estudios, en nuestra cohorte este grupo también mostró un puntaje inicial más elevado en la evaluación global del paciente, lo cual podría representar una herramienta adicional de valor pronóstico^{18,19}.

Si bien nuestro estudio demostró que la mitad de los pacientes logró remisión/LDA, sigue siendo un porcentaje considerable el que presentó enfermedad activa al año. El contexto socioeconómico podría desempeñar un papel determinante en este resultado, ya que en nuestro país no es infrecuente el acceso limitado a la atención médica y a la posibilidad de recibir oportunamente y en forma sostenida tratamientos inmunosupresores o biológicos. En relación a esta barrera de acceso, en nuestra cohorte predominaron los pacientes provenientes de centros públicos, lo que podría reflejar y reforzar estas limitaciones. Por otra parte, las dificultades relacionadas a la adherencia son factores que pueden contribuir negativamente a la evolución favorable de nuestros pacientes. Pensamos que la disponibilidad restringida de nuevas terapias dirigidas podría contribuir al control subóptimo de la enfermedad, reflejado en el bajo número de pacientes que recibió biológicos en esta cohorte.

En nuestro estudio, presentar enfermedad activa al año se asoció de forma independiente con una mayor evaluación global del paciente al inicio y actividad serológica basal. Por cada punto adicional en la evaluación global del paciente, la probabilidad de presentar actividad de la enfermedad en estado activo al año aumentó un 36%, y los niveles bajos de C3 se asociaron con una probabilidad casi tres veces mayor de actividad al año. Estos resultados permiten inferir la relevancia de modificar las estrategias terapéuticas en estos pacientes dada la implicancia pronóstica que conlleva la actividad persistente de la enfermedad.

A diferencia de nuestro estudio, en publicaciones del grupo GLADEL, así como en el trabajo de Yang et al., se ha mostrado que la edad avanzada y la ausencia de compromiso de órganos mayores se vincularon a la remisión o LDA^{13,18,19}. Sin embargo, nuestros resultados coinciden con

reportes previos, que describen que menor actividad y mayor valor del complemento al inicio se asocian con mayor probabilidad de alcanzar remisión o LDA^{18,19}.

En general, hemos detectado que la evaluación global del paciente no se ha incluido como variable en diversas cohortes, lo cual subestima la importancia de síntomas como la fatiga o el dolor, poco representados en índices como el SLEDAI-2K⁸.

Entre las fortalezas de este estudio se destaca su diseño prospectivo y multicéntrico, que incluyó tanto instituciones públicas como privadas de la Argentina, aportando evidencia de la vida real desde un entorno sanitario diverso. Además, el enfoque en pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico permite generar información clínica relevante para optimizar estrategias terapéuticas tempranas, respaldando la implementación del tratamiento por objetivos.

Entre las limitaciones se encuentran el corto período de seguimiento y el hecho de que una proporción de pacientes aún no había completado el año desde el ingreso a la cohorte al momento del análisis, lo que limitó el tamaño de la muestra para algunas comparaciones. Se requiere un mayor tiempo de seguimiento para comprender mejor el impacto de alcanzar el control temprano de la enfermedad en el daño orgánico y la supervivencia.

CONCLUSIONES

La mitad de los pacientes con LES con un tiempo de evolución de la enfermedad igual o menor a 5 años presentó enfermedad activa luego de un año de seguimiento, lo cual se asoció con medidas subjetivas representadas por la evaluación global del paciente y objetivas como los niveles bajos de C3 registradas al inicio del seguimiento. Estos hallazgos permiten reafirmar la importancia de una terapia agresiva desde el comienzo para garantizar el cumplimiento de los objetivos en el tratamiento.

Financiamiento

Este estudio se realizó con el apoyo financiero de AstraZeneca; sin embargo, el patrocinador no participó en la recolección de datos, en el análisis ni en la redacción del manuscrito. La totalidad de los fondos se destinó a los gastos operativos del estudio y los autores no percibieron remuneraciones por participar en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nikolopoulos D, Lourenço MH, Depascale R, Triantafyllidis K, Parodis I. Evolving concepts in treatment-target strategies for systemic lupus erythematosus. *Mediterr J Rheumatol*. 2024;35(Suppl 2):328-41.
2. Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cárdenas RV, Reategui-Sokolova C, et al. LLDAS and/or remission are associated with less damage accrual in patients with SLE from a primarily Mestizo population: data from the Almenara Lupus Cohort. *Lupus Science & Medicine*. 2022;9:e000616.
3. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a lupus low disease activity state (LLDAS). *Ann RheumDis*. 2016;75(10):1615-21.
4. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Science & Medicine*. 2021;8:e000538.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. 2023 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann RheumDis*. 2024;83(1):15-29.
6. Ugarte-Gil MF, Mendoza-Pinto C, Reategui-Sokolova C, et al. Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000542.
7. Ullah S, Haroon M, Hashmi F, et al. A prospective follow-up study on the disease course and predictors of poor outcomes in a random population-based cohort of newly diagnosed lupus patients. *Cureus*. 2022;14(7):e27430.
8. Parodis I, Studenic P. Patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus: can lupus patients take the driver's seat in their disease monitoring? *J Clin Med*. 2022;11:340.
9. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1 and TULIP-2): long-term efficacy and safety from two phase 3 trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):549-60.
10. Alarcón GS, et al; GLADEL Study Group. Remission and low disease activity state (LDAS) in a multinational and multiethnic lupus cohort: predictive factors and outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):867-75.
11. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *Ann RheumDis*. 2017;76(12):2071-2074.
12. Alarcón GS, Ugarte-Gil MF, Pons-Estel G, et al. Remission and low disease activity state (LDAS) are protective of intermediate and long-term outcomes in SLE patients. Results from LUMINA (LXXVIII), a multiethnic, multicenter US cohort. *Lupus*. 2019;28(4):423-426.
13. Quintana R, Berbotto GA, Soriano ER, et al. Active lupus in Argentina: results of a multicenter and national registry. *Lupus*. 2023;32(13):1471-7.
14. Pons-Estel B, Catoggio LJ, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics". *Medicine*. 2004. 83(1):1-17.
15. Méndez Castellano H. Sociedad y estratificación: método Graffar-Méndez Castellano. Caracas (Venezuela): FUNDACREDESA; 1994:206.

16. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
17. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003;30(9):1955-9.
18. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus. Data from a multi-ethnic, multinational Latin-American Lupus Cohort. *J Rheumatol*. 2019 Oct;46(10):1299-1308.
19. Yang Z, Cheng C, Wang Z, et al. Prevalence, predictors, and prognostic benefits of remission achievement in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res* 2022; 74(2): 208-218.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Prevalencia de factores de riesgo para complicaciones derivadas del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con osteoartritis: estudio observacional

Prevalence of risk factors for complications associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with osteoarthritis: an observational study

Fernando Molina Restrepo¹, Álvaro Vallejos Narváez², Eleni Paredes Blandon², Gloria Esperanza Castro Osman², Andrés David Díaz Portilla³

¹ Unidad de Osteoporosis, Medellín, Colombia

² Megalabs Colombia S.A.S., Bogotá, Colombia

³ Compensar EPS, Bogotá, Colombia

Palabras clave: osteoartritis; antiinflamatorios no esteroideos; factores de riesgo; reacciones adversas relacionadas con medicamentos; farmacovigilancia.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (110-120)

Contacto del autor: Álvaro Vallejos Narváez
E-mail: avallejos@megalabs.com.co
Fecha de trabajo recibido: 18/10/2025
Fecha de trabajo aceptado: 16/12/2025

RESUMEN

Introducción: la osteoartritis (OA) es una patología de alta prevalencia cuyo abordaje farmacológico incluye frecuentemente antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales presentan riesgos significativos.

Objetivos: determinar la prevalencia de pacientes con factores de riesgo para complicaciones asociadas al uso de AINEs con diagnóstico de OA.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional, transversal y multicéntrico en 258 pacientes con OA (criterios ACR), con edad ≥ 38 años.

Resultados: se identificó que el 81,7% presentó al menos un factor de riesgo para complicaciones asociadas al uso de AINEs. Los factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales fueron los más frecuentes (64,7%), seguidos por las cardiovasculares (60,4%) y renales (8,9%).

Conclusiones: se evidenció una elevada prevalencia de factores de riesgo, lo cual subraya la necesidad de un enfoque de prescripción individualizado para minimizar eventos adversos y optimizar la seguridad del tratamiento en esta población vulnerable.

ABSTRACT

Conflictos de interés: los Dres. Álvaro Vallejos Narváez, Eleni Paredes Blandon y Gloria Esperanza Castro Osman declaran ser empleados de Megalabs Colombia S.A.S., compañía farmacéutica que financió el presente estudio. No se generó ninguna influencia en el proceso de recolección de la información por parte de los médicos investigadores, ni en cambios en el tratamiento, debido a que se trató de una data netamente epidemiológica y no guarda relación con ninguno de los productos de la compañía patrocinadora. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés. Se declara que la recolección y el análisis de datos se realizaron con rigor científico, sin influencia comercial en los resultados presentados.

Key words: osteoarthritis; anti-inflammatory agents; non-steroidal; risk factors; drug-related adverse reactions; pharmacovigilance.

Introduction: osteoarthritis (OA) is a highly prevalent condition whose pharmacological management frequently includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which present significant risks.

Objectives: to determine the prevalence of patients with risk factors for complications associated with the use of NSAIDs drugs, in patients diagnosed with OA.

Materials and methods: an observational, cross-sectional, multicenter study was conducted in 258 patients with OA (ACR criteria), aged ≥ 38 years.

Results: it was identified that 81.7% of patients presented at least one risk factor for complications associated with the use of NSAIDs. The risk factors for gastrointestinal complications were the most frequent (64.7%), followed by cardiovascular (60.4%) and renal (8.9%).

Conclusions: a high prevalence of risk factors is evident, which underscores the need for an individualized prescribing approach to minimize adverse events and optimize treatment safety in this vulnerable population.

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) representa una causa principal de dolor y discapacidad a nivel mundial¹⁻⁴, que impacta negativamente en la calidad de vida y en la independencia de los pacientes⁵. Dentro del arsenal terapéutico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) desempeñan un papel central y se recomiendan como tratamiento de primera línea en las principales guías clínicas, como las del American College of Rheumatology/Arthritis Foundation, por su demostrada eficacia para aliviar el dolor y mejorar la función física^{1,6,7}. Sin embargo, su efectividad se contrapone a un perfil de seguridad que exige una cuidadosa consideración antes de su prescripción^{8,9}.

Los AINEs se asocian a un riesgo de complicaciones graves, principalmente a nivel gastrointestinal, cardiovascular y renal. La inhibición de la ciclooxigenasa (COX) puede provocar daño en la mucosa gástrica, y provocar úlceras, hemorragias y perforaciones, especialmente con AINEs no selectivos¹⁰⁻¹³. A nivel cardiovascular, tanto los inhibidores selectivos de la COX-2 como algunos AINEs tradicionales como el diclofenaco, se asocian a un mayor riesgo de eventos trombóticos, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular^{14,15}. Adicionalmen-

te, los AINEs pueden inducir efectos renales adversos como retención de sodio y agua, hipertensión arterial, agudización de la insuficiencia cardíaca, lesión renal aguda y, en casos de uso crónico, enfermedad renal crónica¹⁶⁻¹⁸.

La probabilidad de desarrollar estas complicaciones depende de la presencia de los factores de riesgo específicos en cada paciente. Para las complicaciones gastrointestinales, los factores de riesgo incluyen edad avanzada (mayores de 60 años), uso de dosis altas de AINEs, empleo concomitante de corticosteroides, anticoagulantes o antiagregantes, historial previo de úlceras pépticas, infección por *Helicobacter pylori* y uso prolongado de AINEs^{19,20}.

De manera similar, en cuanto a las complicaciones cardiovasculares, los factores de riesgo incluyen el uso de AINEs, especialmente los inhibidores selectivos de la COX-2 y algunos AINEs no selectivos como el diclofenaco, además de los antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente o factores de riesgo cardiovascular^{11,21}. Para las complicaciones renales, los factores de riesgo incluyen edad avanzada, insuficiencia renal preexistente, deshidratación y uso concomitante de inhibidores del sistema renina-angiotensina o diuréticos^{22,23}.

Dada la alta prevalencia de la OA y el uso extendido de los AINEs, y considerando la escasez de datos locales, este estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia de estos factores de riesgo en una cohorte de pacientes colombianos con diagnóstico de OA con el fin de dimensionar la magnitud del problema en nuestro contexto y optimizar la seguridad del tratamiento en esta población vulnerable.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal y multicéntrico en consultorios particulares de médicos en cinco ciudades de Colombia (Medellín, Bogotá D.C., Ibagué, Popayán y Villavicencio). Se incluyeron pacientes con edad igual o mayor a 38 años, que asistieron a la consulta ambulatoria de un panel de médicos especialistas en Reumatología, Medicina interna y médicos generales con experiencia en el manejo de enfermedades reumáticas. Se estableció una edad mínima de 38 años de forma pragmática para asegurar la inclusión de una población con un diagnóstico de OA bien establecido y con mayor probabilidad de exposición crónica a tratamientos, reflejando el espectro de los pacientes participantes. Se incluyeron 258 pacientes con diagnóstico previo de OA primaria o secundaria (diagnóstico realizado al menos 30 días antes o más), según criterios del *American College of Rheumatology* (ACR). La recolección de datos se realizó entre agosto de 2020 y diciembre de 2024. El período de observación se limitó al único momento de la entrevista que realizó el médico tratante con el paciente, donde se recolectó la información en un cuestionario estructurado aplicado durante la consulta. Se recolectaron variables sociodemográficas (edad, sexo, ciudad, estrato socioeconómico), clínicas (índice de masa corporal, tiempo de diagnóstico de OA, localización de la OA, nivel de dolor y limitación funcional) y farmacológicas (uso de medicamentos concomitantes). El estrato socioeconómico se clasificó según el sistema nacional colombiano que va del 1 (más bajo) al 6 (más alto). La principal variable del estudio fue la presencia de al menos un factor de riesgo para las complicaciones derivadas del uso de AINEs categorizadas como gastrointestinales, cardiovasculares o renales. La variable dependiente para el análisis exploratorio fue el uso reportado de AINEs.

Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas, previa prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, se midieron las medidas de tendencia central (media, mediana), y sus respectivas medidas de dispersión, desviación estándar (DS) o rango intercuartílico (RIC) según correspondiera. Se realizó un análisis exploratorio de posibles relaciones para las variables dependientes e independientes de interés. Para las variables cualitativas independientes, se realizó la prueba de chi-cuadrado y solo en circunstancias necesarias, la prueba de Fisher. Para los análisis de muestra independiente que incluyeran una variable cualitativa dicotómica y una variable cuantitativa, se realizó la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney o la prueba de T de Student dependiendo de la distribución según la prueba de Shapiro-Wilk. Cuando el valor P fue inferior al error alfa (5%), se consideró una significancia estadística. Para el análisis estadístico se empleó el *software* Jamovi V2.6.19. Adicionalmente, se evaluaron las interacciones medicamentosas a través de *MerativeMicromedex®* buscando interacciones mayores con respecto a los pacientes que reportaron uso de AINEs.

El protocolo del estudio fue aprobado por un Comité de Ética debidamente certificado, y se desarrolló según las directrices de las leyes, regulaciones y/o guías internacionales y locales de ética médica, bajo los preceptos de la Declaración de Helsinki y de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Los sujetos del estudio, en el marco del cumplimiento del *habeas data*, autorizaron su participación voluntaria previa al inicio del estudio, manteniendo la confidencialidad de la información y sin representar cambio en su tratamiento ni en su atención médica con respecto a la posibilidad de no participar. Durante el estudio no se impusieron restricciones al médico participante, ni se influenció en ningún caso en la práctica clínica habitual.

RESULTADOS

Se incluyeron 258 pacientes, el 84,1% era del sexo femenino con una media de edad de 70 años (DS 10,1 años). La mayor parte de la población pertenecía a las ciudades de Medellín (n=136; 52,7%) y Bogotá (n=104; 40,3%). La distribución por estrato socioeconómico fue la siguiente: estrato 1: 1,9%, estrato 2: 5%, estrato 3:

9,7%, estrato 4: 11,6%, estrato 5: 34,9% y estrato 6: 36,8%, mostrando una mayor representación de los estratos más altos. A nivel clínico, los pacientes tuvieron una mediana de índice de masa corporal (IMC) de 24,9 kg/m² (RIC 22,7-27,8 kg/m²). El tiempo desde el diagnóstico de la OA hasta la consulta tuvo una mediana de 84 meses (RIC 36-120 meses), siendo la principal afectación la OA de mano en el 63,2% de los casos. Al interrogatorio, la mayoría de los pacientes describió un dolor moderado con base en la escala análoga al dolor con una mediana de 5 puntos (RIC 4 a 7 puntos). Asimismo, se les solicitó una puntuación subjetiva de la limitación funcional en una escala de 0 a 10 obteniendo una mediana de 5 puntos (RIC 3 a 6) (Tabla 1).

Con respecto a los antecedentes patológicos considerados como factores de riesgo, se encontró que 211 pacientes (81,7%) tuvieron al menos un factor de riesgo para complicación por uso de AINEs, siendo la mayor cantidad los factores de riesgos asociados a complicaciones gastrointestinales con 167 casos (64,7%), seguido por los factores de riesgo para complicaciones cardiovasculares con 156 casos (60,4%) y factores de riesgo para complicaciones renales con 23 casos (8,9%). Otros antecedentes patológicos no relacionados a los factores de riesgo como osteoporosis, hipotiroidismo, asma, enfermedad oncológica, gota, artritis reumatoide, entre otros, se encontraron en 101 pacientes (39,1%). La descripción detallada de los antecedentes se presenta en la Tabla 2.

En relación a los medicamentos que los pacientes reportaron en uso, se encontró una mediana de dos medicamentos por paciente (RIC 1-5), en donde la polifarmacia (uso de 5 o más medicamentos²⁴) se halló en el 33,3%. Al momento del interrogatorio, se identificó que los grupos farmacológicos con mayor prescripción correspondían a medicamentos para la hipertensión arterial, los cuales incluían antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos, calcio antagonistas, betabloqueadores, alfa antagonistas y agonistas alfa 2 con el 41,5% de los pacientes (n=107). Le siguieron los medicamentos para dislipidemia como las estatinas, fibratos e inhibidores de la absorción intestinal, y aquellos para enfermedades endocrinas, donde el principal medicamento fue la levotiroxina. Entre los medica-

mentos analgésicos, el acetaminofén fue el de mayor frecuencia (n=69), seguido por los AINEs con acción analgésica (n=40; 15,5%) y los opioides con el 2% (Tabla 3).

Al realizar una evaluación para los 40 pacientes que usaban AINEs, se evidenció que los medicamentos de este grupo con mayor uso fueron naproxeno (n=9; 3,4%), celecoxib (n=7; 2,7%) e ibuprofeno y toricoxib con la misma cantidad de pacientes (n=6; 2,3%) (Figura). El uso simultáneo de dos o más AINEs se encontró en el 3,1% (n=8). En este subanálisis de 40 sujetos también se evidenció el uso de AINEs en 25 pacientes (62,5%) con antecedentes de hipertensión arterial, 25 pacientes (62,5%) con antecedentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico, 8 pacientes (20,0%) con antecedentes de diabetes y 3 pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica o con alteraciones previas de la función renal (7,5%). Asimismo, se evidenció que las principales interacciones medicamentosas mayores con AINEs fueron con diuréticos tiazídicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Tabla 4).

Durante el estudio se interrogó a los participantes sobre la tolerancia y los antecedentes de reacciones alérgicas a los AINEs y acetaminofén, y se halló que el 18,2% (n=47) presentó antecedentes de molestias gastrointestinales o abdominales por el consumo de AINEs. Con relación a los antecedentes de reacciones alérgicas y molestias gastrointestinales o abdominales fueron menos frecuentes con acetaminofén (Tabla 5).

Con el objetivo de explorar las posibles relaciones respecto del uso de AINEs con otras variables del estudio, se encontró que este grupo de medicamentos tenía proporcionalmente un uso mayor en estratos socioeconómicos más bajos comparado con estratos altos (estrato 1: 20,0%, estrato 2: 38,5%, estrato 3: 36,0%, estrato 4: 3,3%, estrato 5: 12,2%, estrato 6: 13,7%; p 0,004). De igual forma, se halló que pacientes con antecedentes de hipertensión arterial reportaron un uso proporcionalmente mayor de AINEs comparado con quienes no tenían este antecedente (20,8% versus 10,9%; p 0,027). En relación con el estado nutricional de los pacientes, se encontró que aquellos que consumían AINEs tenían un IMC mayor comparado con quienes no los consumían (mediana 26,4 kg/m² versus 24,8 kg/m²; p 0,034).

Se exploraron las relaciones sobre los factores de riesgo y se halló que los factores de riesgo gastrointestinales se presentaron con mayor frecuencia en los estratos socioeconómicos más altos (estrato 1: 20,0%; estrato 2: 36,5%, estrato 3: 24,0%, estrato 4: 53,3%, estrato 5: 74,4%, estrato 6: 75,8%; $p < 0,001$). Por otro lado, con respecto

a los factores de riesgo cardiovasculares, estuvieron presentes en pacientes de mayor edad (media 71,8 años versus 67,3 años; $p < 0,001$), al igual que el antecedente de enfermedad renal crónica o alteraciones en la función renal (media 76,3 años versus 69,4 años; $p < 0,002$).

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

Variable	Clasificación	N pacientes	Porcentaje	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Sexo	Femenino	217	84,1%	79,1%	88,1%
	Masculino	41	15,9%	11,9%	20,9%
Edad		Media 70 años	DS 10,1		
Ciudad	Medellín	136	52,7%	46,6%	58,7%
	Bogotá D.C.	104	40,3%	34,5%	46,4%
	Ibagué	8	3,1%	1,5%	6,1%
	Popayán	6	2,3%	1,0%	5,1%
	Villavicencio	4	1,6%	0,5%	4,1%
Estrato socioeconómico	Estrato 1	5	1,9%	0,7%	4,6%
	Estrato 2	13	5,0%	2,9%	8,5%
	Estrato 3	25	9,7%	6,6%	14,0%
	Estrato 4	30	11,6%	8,2%	16,2%
	Estrato 5	90	34,9%	29,3%	40,9%
	Estrato 6	95	36,8%	31,2%	42,9%
IMC		Mediana 24,9 kg/m ²	RIC 22,7-27,8		
Clasificación IMC	Bajo peso	6	2,3%	1,0%	5,1%
	Normal	123	47,7%	41,7%	53,8%
	Sobrepeso	97	12,4%	8,9%	17,1%
	Obesidad	32	37,6%	31,9%	43,7%
Meses de diagnóstico de OA		Mediana 84	RIC 36 - 120		
OA mano		163	63,2%	57,1%	68,8%
OA rodilla		150	58,1%	52,0%	64,0%
OA cadera		75	29,1%	23,9%	34,9%
Nivel de dolor (escala visual análoga del dolor)		Mediana 5	RIC 4 - 7		
Clasificación del nivel del dolor	Leve (0 a 2)	14	5,4%	3,2%	9,0%
	Moderado (3 a 7)	194	75,2%	69,6%	80,1%
	Severo (8 a 10)	50	19,4%	15,0%	24,7%
Nivel subjetivo de limitación funcional (escala de 0 a 10)		Mediana 5	RIC 3 - 6		

IMC: índice de masa corporal; OA: osteoartritis.

Tabla 2: Factores de riesgo para complicaciones asociadas al uso de AINEs.

Clasificación del factor de riesgo	Antecedentes	N pacientes	Porcentaje	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Factores de riesgo para complicación gastrointestinal	Enfermedad ácido-péptica: gastritis o enfermedad por reflujo gastroesofágico	165	64,0%	57,9%	69,6%
	Antecedente de sangrados gastrointestinales	9	3,5%	1,8%	6,6%
Factores de riesgo para complicación renal	Enfermedad renal crónica o alteraciones en la función renal	23	8,9%	6,0%	13,1%
Factores de riesgo para complicación cardiovascular	Hipertensión arterial	120	46,5%	40,5%	52,6%
	Dislipidemia	86	33,3%	27,9%	39,3%
	Diabetes o síndrome metabólico	37	14,3%	10,6%	19,2%
	Arritmias cardíacas	18	7,0%	4,4%	10,9%
	Cardiopatía o insuficiencia cardíaca	10	3,9%	2,0%	7,1%
	Eventos trombóticos	9	3,5%	1,8%	6,6%
	Enfermedad coronaria	8	3,1%	1,5%	6,1%
	Tabaquismo	4	1,6%	0,5%	4,1%
	Accidente cerebrovascular	3	1,2%	0,3%	3,6%
	Enfermedad valvular	2	0,8%	0,0%	3,0%
	Aneurisma aórtico	1	0,4%	0,0%	2,4%
Otros antecedentes		101	39,1%	33,4%	45,2%

Tabla 3: Medicamentos utilizados por los pacientes con osteoartritis.

Grupos terapéuticos	N pacientes	Porcentaje	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Medicamentos para hipertensión arterial	107	41,5%	35,6%	47,6%
Medicamentos para dislipidemia	79	30,6%	25,3%	36,5%
Medicamentos para enfermedades endocrinas	72	27,9%	22,8%	33,7%
Acetaminofén	69	26,7%	21,7%	32,5%
Medicamentos para patologías gastrointestinales (inhibidores de la bomba de protones y antiácidos)	48	18,6%	14,3%	23,8%
AINEs analgésicos	40	15,5%	11,6%	20,5%
Medicamentos hematológicos (antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes)	36	14,0%	10,2%	18,8%
Medicamentos para enfermedades reumatológicas	32	12,4%	8,9%	17,0%
Medicamentos para la diabetes	24	9,3%	6,3%	13,5%
Medicamentos para el sistema nervioso	22	8,5%	5,7%	12,7%
Opioides	3	1,2%	0,3%	3,6%
Otros medicamentos	148	57,4%	51,3%	63,2%

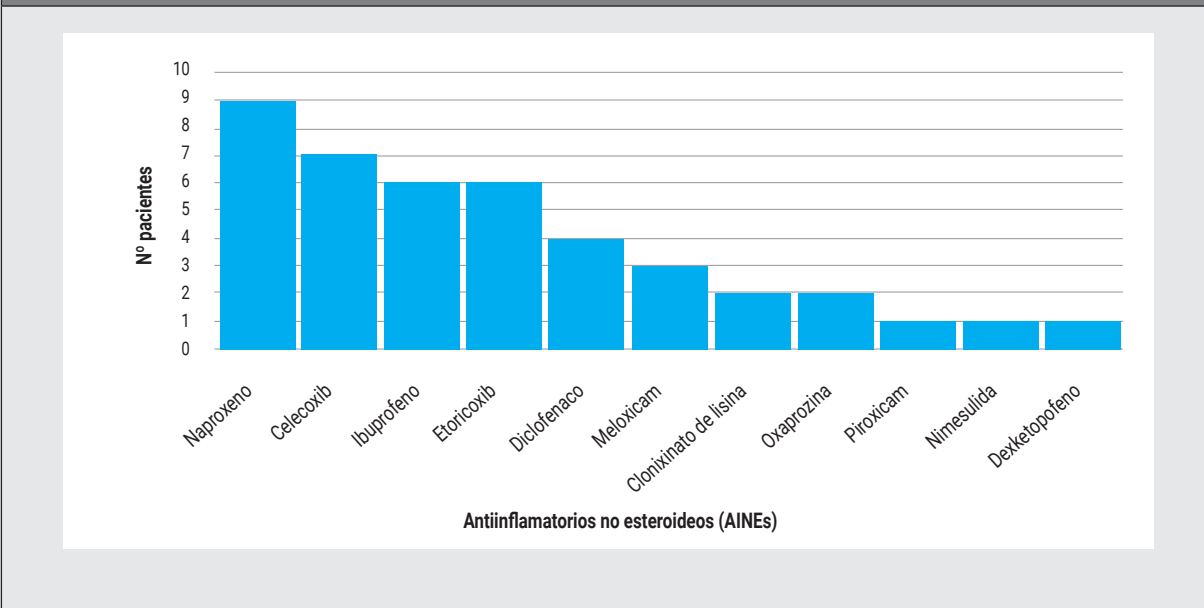
Tabla 4: Interacciones farmacológicas mayores identificadas en pacientes que consumen AINEs.

Interacciones farmacológicas mayores	N pacientes	Porcentaje	IC 95%		Efecto
			Límite inferior	Límite superior	
AINEs diuréticos tiazídicos	7	17,5%	8,5%	32,4%	Disminuye el efecto diurético y aumenta el riesgo de nefrotoxicidad ²⁹
AINEs inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	3	7,5%	2,0%	20,7%	Incrementa el riesgo de sangrado ⁴⁰
AINEs corticoides orales	3	7,5%	2,0%	20,7%	Incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sangrado ⁴¹
AINEs ácido acetilsalicílico	3	7,5%	2,0%	20,7%	Incrementa el riesgo de sangrado, disminuye la función renal y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares ⁴²
AINEs diuréticos ahorradores de potasio	2	5,0%	0,6%	17,6%	Disminuye el efecto diurético y aumenta el riesgo de nefrotoxicidad e hiperkalemia ⁴³
AINEs diuréticos de ASA	1	2,5%	0,0%	14,3%	Disminuye el efecto diurético y aumenta el riesgo de nefrotoxicidad ⁴⁴

Tabla 5: Tolerancia y antecedentes de alergia al consumo de AINEs y acetaminofén.

Tolerancia y uso de AINES	N pacientes	Porcentaje	IC 95%		Valor p
			Límite inferior	Límite superior	
Antecedentes de molestias gastrointestinales o abdominales asociadas al consumo de AINES	47	18,2%	14,0%	23,4%	p<0,001
Antecedentes de molestias gastrointestinales o abdominales asociadas al consumo de acetaminofén	4	3,1%	1,5%	6,1%	
Antecedentes de reacciones alérgicas a los AINES	6	2,3%	1,0%	5,1%	p<0,001
Antecedentes de reacciones alérgicas al acetaminofén	2	1,6%	0,5%	4,1%	

Figura: Distribución según tipo de AINEs utilizado en los pacientes.



DISCUSIÓN

Este estudio observacional proporciona un panorama crucial sobre el perfil de riesgo de los pacientes colombianos con OA candidatos al tratamiento con AINEs. El hallazgo principal es la elevada prevalencia (81,7%) de al menos un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de complicaciones por el uso de estos fármacos. Esta cifra es sustancialmente mayor que la reportada en otras poblaciones, como un estudio en Corea que encontró factores de riesgo gastrointestinales en el 45% de los pacientes de un servicio de ortopedia²⁵, o en estudios de cohortes y bases de datos administrativas en EE. UU., donde aproximadamente el 50% o más de los pacientes con OA presentaban al menos una comorbilidad relevante que incrementaba el riesgo de complicaciones por AINEs²⁶. Dicha diferencia podría explicarse por la mayor edad promedio de nuestra cohorte, lo que subraya la vulnerabilidad inherente de los pacientes con OA y refuerza la necesidad de una gestión de riesgo proactiva y sistemática en la práctica clínica nacional.

Los resultados obtenidos demostraron que el 15,5% de los pacientes reportó un uso actual de AINEs, que fue menor a lo mencionado en otros estudios que señalan una proporción del 27% al 29%^{27,28}. Este dato podría reflejar diferencias en las prácticas de prescripción locales, el acceso a medicamentos o una mayor preferencia por analgésicos como el acetaminofén. La aparente menor tasa de uso en nuestra muestra no minimiza el problema, ya que la alta prevalencia de factores de riesgo subyacentes implica que incluso un uso esporádico o de venta libre puede desencadenar eventos adversos graves.

Un aspecto de particular relevancia clínica fue la detección de potenciales interacciones farmacológicas mayores: las combinaciones de AINEs con diuréticos tiazídicos o con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que incrementan significativamente el riesgo de nefrotoxicidad y sangrado respectivamente²⁹. Esta es una preocupación en pacientes con OA que frecuentemente son de edad avanzada, presentan múltiples comorbilidades y están polimedicados, como lo confirma el 33,3% de los pacientes que cumplían con la definición de polifarmacia. La prevención de estas interacciones mediante la implementación de guías clínicas y herramientas de apoyo en la toma de decisiones es un área de mejora imperativa³⁰.

Los datos obtenidos refuerzan la necesidad de un enfoque terapéutico individualizado. La estratificación del riesgo del paciente debe guiar la elección del tratamiento. En el caso de los pacientes con factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales, tomar acciones como el uso de inhibidores selectivos de COX-2 o la prescripción concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes de alto riesgo son estrategias que podrían mitigar el riesgo¹⁹. En algunos casos, se deberá considerar el uso de analgésicos alternativos como el acetaminofén o AINEs tópicos³¹, así como estrategias no farmacológicas, como programas de ejercicio y control de peso³². Se debe tener en cuenta que los medicamentos sintomáticos de acción lenta para la OA (*SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis*, SYSADOA), como el sulfato de glucosamina y el sulfato de condroitina, pueden desempeñar un papel en el manejo de la OA, principalmente en el alivio del dolor y la mejora de la función articular³³⁻³⁵, por lo que pueden considerarse agentes ahorradores de AINEs contribuyendo a la seguridad del paciente³⁶. Finalmente, en casos de requerir el uso de AINEs en pacientes de alto riesgo, se debe procurar utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible, evitando la prescripción simultánea de más de un AINE^{12,37}.

Es importante recordar que los medicamentos AINEs son de venta libre y, aunque son eficaces para el alivio del dolor, plantean varios problemas de seguridad porque sus potenciales efectos adversos pueden ser subestimados por los consumidores, por lo que podrían exceder las dosis recomendadas, y por ende, aumentar el riesgo de reacciones adversas^{38,39}. Los factores socioeconómicos también influyen en el manejo de la OA; en este estudio, los pacientes de estratos más bajos reportaron un uso proporcionalmente mayor de AINEs, posiblemente por la limitada accesibilidad a opciones terapéuticas más seguras. Es crucial que los profesionales de la salud informen a los pacientes sobre estos riesgos y fomenten un uso responsable de estos medicamentos.

Es fundamental considerar las limitaciones de este estudio. En primer lugar, su diseño transversal descriptivo permitió identificar la prevalencia de factores, pero impidió establecer relaciones de causalidad. En segundo lugar, aunque se incluyeron cinco ciudades, la muestra se tomó de consultorios particulares, lo que

resultó en una sobrerrepresentación de estratos socioeconómicos altos y podría limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones colombianas. La elección del punto de corte de edad (≥ 38 años) fue una decisión pragmática y no se basó en un umbral epidemiológico establecido; esto debe considerarse al interpretar los resultados, si bien la edad media de la muestra (70 años) es consistente con la población típicamente afectada por OA sintomática.

Otras limitaciones importantes incluyen la falta de recolección de datos detallados sobre las dosis, frecuencia o adherencia al tratamiento con AINEs. La dependencia de un único momento de entrevista para la recolección de datos puede, además, limitar la precisión de la información sobre el uso crónico de medicamentos y el reporte de las comorbilidades. Adicionalmente, una limitación importante del estudio fue el uso de una escala numérica subjetiva no validada (0-10) para medir la limitación funcional. No se utilizaron instrumentos estandarizados y validados para la OA como WOMAC o HAQ-DI debido a restricciones logísticas y de tiempo en el contexto de una consulta ambulatoria. Por lo tanto, los hallazgos relacionados con la limitación funcional deben interpretarse con cautela y no son directamente comparables con estudios que emplean dichas escalas.

Se necesitan futuros estudios con diseños longitudinales para evaluar las relaciones causales. Sería valioso investigar el impacto de las intervenciones específicas, como la implementación de guías clínicas y el monitoreo proactivo de eventos adversos, así como explorar el impacto de los factores socioeconómicos y culturales en el manejo de la OA en poblaciones más diversas.

CONCLUSIONES

Este estudio reafirma la alta prevalencia de factores de riesgo para las complicaciones asociadas al uso de AINEs en pacientes con OA, y destaca la necesidad de implementar estrategias preventivas y un enfoque clínico personalizado. Estos hallazgos tienen utilidad al sensibilizar en la importancia de minimizar riesgos asociados en esta población.

Agradecimientos

A los Dres. Miguel Antonio Uribe Marín, Victoria Salazar, Armando Gómez Ortiz, Hernán Rodríguez

Acosta, Ramón Ricardo Vélez Pérez y Sergio Guerrero Medina por su apoyo en el desarrollo del estudio.

Declaración del uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa en la creación de este manuscrito. La totalidad del texto fue escrita por los autores firmantes.

Financiamiento

Esta investigación fue financiada por MEGALABS COLOMBIA S.A.S., que cubrió los gastos relacionados con el estudio, incluyendo los costos logísticos, de análisis y los honorarios médicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation. Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142.
2. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *JAMA* 2021;325(6):568-78. doi: 10.1001/JAMA.2020.22171.
3. Cuervo F, Santos A, Saldarriaga E, Angarita I, Peláez I, Rueda J, et al. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en Colombia. *Rev Med* 2018;40(1):94-5.
4. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105(1):185-99. doi: 10.1093/BMB/LDS038.
5. Jin X, Liang W, Zhang L, Cao S, Yang L, Xie F. Economic and humanistic burden of osteoarthritis: an updated systematic review of large sample studies. *Pharmacoeconomics* 2023;41(11):1453-67. doi: 10.1007/s40273-023-01296-1.
6. Towheed T, Marc H, Shea B, George W. Analgesia and non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the hip (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):2-5. doi: 10.1002/14651858.CD000517.
7. Watson M, Brookes S, Faulkner A, Kirwan J. Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):1-4. doi: 10.1002/14651858.CD000142.
8. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(supp 3):S2. doi: 10.1186/AR4174.
9. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2023;31(4):458-66. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.005.
10. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16(5):821-47. doi: 10.18433/J3VW2F.
11. Baigent C, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

12. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B, Grosser T, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(9):1082-9. doi: 10.1016/j.cgh.2006.04.010.
13. Santos ADFO, Alencar ACS, Cruz EES, Duarte FT, Constantino GKG, Duarte JNM, et al. Intoxicação medicamentosa por AINES: uma revisão integrativa. *Braz J Heal Rev* 2024;7(4):e71066. doi: 10.34119/bjhrv7n4-037.
14. Domper Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanás A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21(3):373-84. doi: 10.1080/14740338.2021.1965988
15. Salvo F, Fourrier-Réglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, Haag M, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):855-66. doi: 10.1038/CLPT.2011.45
16. Vuković S, Savić Vujović K, Srebro D, Medić B, Ilic-Mostic T. Prevention of renal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem* 2016;23(19):1953-64. doi: 10.2174/0929867323666160210125920.
17. Klomjit N, Ungprasert P. Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Intern Med* 2022;101:21-8. doi: 10.1016/j.EJIM.2022.05.003.
18. Cabassi A, Tedeschi S, Perlini S, Verzicco I, Volpi R, Gonzi G, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug effects on renal and cardiovascular function: from physiology to clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(8):850-67. doi: 10.1177/2047487319848105.
19. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728-38. doi: 10.1038/AJG.2009.115.
20. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, Sessa M, Sportiello L, Balzano A, et al. Risk of gastrointestinal complications associated to NSAIDs, low-dose aspirin and their combinations: Results of a pharmacovigilance reporting system. *Pharmacol Res* 2016;104:108-14. doi: 10.1016/j.PHRS.2015.12.026.
21. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use. Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.
22. Weng SE, Hsu WT, Hsiao FY, Lee CM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, renin-angiotensin system blockade or diuretics and risk of acute kidney injury: A case-crossover study. *Arch Gerontol Geriatr* 2024;123. doi: 10.1016/J.ARCHGER.2024.105394
23. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int* 2015;88(2):396-403. doi: 10.1038/KI.2015.101
24. Hoel RW, Giddings-Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy management in older patients. *Mayo Clin Proc* 2021;96(1):242-56. doi: 10.1016/J.MAYOCP.2020.06.012.
25. Lee SH, Han CD, Yang IH, Ha CW. Prescription pattern of NSAIDs and the prevalence of NSAID-induced gastrointestinal risk factors of orthopaedic patients in clinical practice in Korea. *J Korean Med Sci* 2011;26(4):561-7. doi: 10.3346/jkms.2011.26.4.561.
26. Ide J, Shoaibi A, Wagner K, Weinstein R, Boyle KE, Myers A. Patterns of comorbidities and prescribing and dispensing of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among patients with osteoarthritis in the USA: Real-World Study. *Drugs and Aging* 2024;41(4):357-66. doi: 10.1007/s40266-024-01108-x.
27. Neogi T, Dell'Isola A, Englund M, Turkiewicz A. Frequent use of prescription NSAIDs among people with knee or hip osteoarthritis despite contraindications to or precautions with NSAIDs. *Osteoarthr Cartil* 2024;32(12):1628-35. doi: 10.1016/j.joca.2024.07.010.
28. Shinde M, Rodriguez-Watson C, Zhang TC, Carrell DS, Mendelsohn AB, Nam YH, et al. Patient characteristics, pain treatment patterns, and incidence of total joint replacement in a US population with osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23(1):1-8. doi: 10.1186/s12891-022-05823-7.
29. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2014;28(2):230-5. doi: 10.1111/FCP.12014.
30. Mehuys E, De Backer T, De Keyser F, Christiaens T, Van Hees T, Demarche S, et al. Prevalence and management of drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antithrombotics in ambulatory care. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88(8):3896-902. doi: 10.1111/BCP.15288.
31. Derry S, Conaghan P, Da Silva J, Wiffen P, Moore R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(4). doi: 10.1002/14651858.cd007400.pub3.
32. Roth SH. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs* 2012;72(7):873-9. doi: 10.2165/11633740-000000000-00000.
33. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbetta B, Gualtieri F, Azzolina D, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
34. Yang W, Sun C, He SQ, Chen JY, Wang Y, Zhuo Q. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis. A systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021;36(7):2085-93. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z
35. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, Geerinck A, Mkinsi O, Charles A, et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis. Outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs and Aging* 2019;36:65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
36. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacobelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4):S34-41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.009.
37. Ballesteros-Amozurrutia MA. ¿Cómo disminuir el riesgo de toxicidad por AINE? *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75(2):40-2.
38. Lewis JD, Kimmel SE, Localio AR, Metz DC, Farrar JT, Nessel L, et al. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2005;129(6):1865-74. doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.051.

39. Stosic R, Dunagan F, Palmer H, Fowler T, Adams I. Responsible self-medication: Perceived risks and benefits of over-the-counter analgesic use. *Int J Pharm Pract* 2011;19(4):236-45. doi: 10.1111/j.2042-7174.2011.00097.x
40. Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, et al. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2015;351(h3517):1-7. doi: 10.1136/bmj.h3517.
41. Vandraas KF, Spigset O, Mahic M, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Use and co-treatment with potentially interacting medications in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(8):823-9. doi: 10.1007/S00228-010-0825-2.
42. Alqahtani Z, Jamali F. Clinical outcomes of aspirin interaction with other non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review. *J Pharm Pharm Sci* 2018;21(1s):48-73. doi: 10.18433/JPPS29854.
43. Fournier JP, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain JC, Montastruc JL. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PLoS One* 2012;7(3). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0034187.
44. Bories M, Bacle A, Gilardi H, Le Corre P. Risk of acute kidney injury by initiation of non-steroidal anti-inflammatory drugs in hospitalised patients treated with diuretics and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Eur J Hosp Pharm* 2021;29(6):359-61. doi: 10.1136/EJHPHARM-2020-002550.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Brechas en Reumatología: barreras geográficas y estructurales para los servicios de Reumatología en el sur de Argentina

Gaps in Rheumatology: geographic and structural barriers to Rheumatology services in southern Argentina

Carolina Ayelén Isnardi^{1,2}, Celeste Sebastiano^{3,4}, Karin Kirmayr⁴, Mariela Aldrover⁵, Mónica Díaz¹, Roberto Báez⁶, Laura Herrera⁷, Raúl Paniego⁸, Gabriela Caballero⁹, Ariana Ringer¹⁰, Carla Matellán¹¹, Ignacio Bazzalo^{12,13}, Oscar Fernández Carro¹⁴, Alberto García¹⁵, Guillermo De Olloqui¹⁶, Adriana López Cabanillas¹⁷, Ariana Gallo Ariana¹⁸, Lorena Ayala¹⁸, Fernanda Abadie¹⁹, Marcelo Pavia²⁰, Marcos Méndez²¹, Juan Quintero¹⁸, Federico Paniego⁸

RESUMEN

Introducción: la Argentina es un país extenso con atención reumatológica limitada y distribuida de manera desigual.

Objetivos: describir el alcance geográfico de la atención reumatológica en el sur de la Argentina y cuantificar la distancia recorrida por los pacientes para acceder a dicha atención, junto con las modalidades asistenciales, cobertura de salud y tipos de enfermedades observadas.

Materiales y métodos: estudio descriptivo, observacional y transversal. Se identificaron características de la atención de los pacientes atendidos en consultas externas de reumatología durante un mes.

Resultados: en la región ejercen 36 reumatólogos (solo 2 pediátricos) y 2 residentes, con una densidad de 1,22 por 100.000 habitantes y 1,98 por 100.000 km². Se registraron 867 horas semanales de atención en 77 puntos de consulta ubicados en 63 centros, solo 13 hospitales. La mayoría de los pacientes recorrió distancias cortas (mediana 4 km), aunque un 12% viajó 20-100 km y un 16,6% más de 100 km. Este último grupo utilizó más telemedicina y consultorios privados.

Conclusiones: se identificaron marcadas desigualdades geográficas y estructurales en el acceso a la atención reumatológica en el sur de la Argentina, destacando la escasez de especialistas y las grandes distancias recorridas por muchos pacientes. Se requieren estrategias específicas para reducir estas disparidades.

- ¹ Centro Traumatológico Bariloche, Bariloche, Río Negro, Argentina
- ² Unidad de Investigación, Sociedad Argentina de Reumatología, Argentina
- ³ Consultorios del Cauquen, Villa La Angostura, Neuquén, Argentina
- ⁴ Servicio de Clínica Médica, Hospital Zonal de Bariloche, Bariloche, Río Negro, Argentina
- ⁵ Consultorios Santa Fe, Santa Rosa, La Pampa, Argentina
- ⁶ Consultorios IMIA, General Roca, Río Negro, Argentina
- ⁷ Hospital Distrital Pico Truncado, Pico Truncado, Santa Cruz, Argentina
- ⁸ Consultorio CEPRE, Santa Rosa, La Pampa, Argentina
- ⁹ Establecimiento Asistencial Gobernador Centeno, General Pico, La Pampa, Argentina
- ¹⁰ Hospital Regional Río Gallegos, Río Gallegos, Santa Cruz, Argentina. ORDIC: 0000-0002-2610-5818.
- ¹¹ Centro de Imágenes Médicas Dr. Di Rienzo, Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina
- ¹² Clínica Chapelco, Centro Médico Sur, San Martín de Los Andes, Neuquén, Argentina
- ¹³ Consultorios San José, Junín de los Andes, Neuquén, Argentina
- ¹⁴ Centro de Reumatología y Rehabilitación, Neuquén, Argentina
- ¹⁵ Instituto Cardiovascular Rawson, Rawson, Chubut, Argentina
- ¹⁶ Welab, Neuquén, Neuquén, Argentina
- ¹⁷ CEFLES, General Roca, Río Negro, Argentina

¹⁸ Sanatorio Asociación Española
de Socorros Mutuos, Comodoro
Rivadavia, Chubut, Argentina

¹⁹ Galenos, Neuquén, Neuquén,
Argentina

²⁰ CEM-MARCUS, Neuquén, Neuquén,
Argentina

²¹ IDECH, Puerto Madryn, Chubut,
Argentina

Palabras clave: epidemiología;
Argentina; Reumatología;
fuerza laboral.

Revista Argentina de Reumatología
2025; Vol. 36 (121-127)

Contacto de la autora: Carolina Ayelén
Isnardi

E-mail: carolina.isnardi@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0847-955X

Fecha de trabajo recibido: 5/11/2025

Fecha de trabajo aceptado: 14/12/2025

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

Key words: epidemiology; Argentina;
Rheumatology; workforce.

ABSTRACT

Introduction: Argentina is a large country with limited and unevenly distributed rheumatologic care.

Objectives: to describe the geographic reach of rheumatologic care in southern Argentina and quantify the distance patients travel to access such care, along with healthcare coverage, care modalities, and the types of diseases observed.

Materials and methods: Descriptive, observational, cross-sectional study. Characteristics of patient care were identified from all individuals seen in outpatient rheumatology consultations over a one-month period.

Results: A total of 36 rheumatologists (only 2 pediatric) and 2 residents practice in the region, with a density of 1.22 per 100,000 inhabitants and 1.98 per 100,000 km². A total of 867 weekly care hours were recorded across 77 consultation points located in 63 centers, of which only 13 were public hospitals. Most patients traveled short distances (median 4 km), although 12% traveled 20–100 km and 16.6% more than 100 km. This latter group made greater use of telemedicine and private clinics.

Conclusions: Significant geographic and structural disparities in access to rheumatologic care were identified in southern Argentina, highlighting the scarcity of specialists and the long distances many patients must travel. Targeted strategies are needed to reduce these disparities.

INTRODUCTION

The Argentine Society of Rheumatology (SAR) is composed of 10 regional branches that encompass all provinces across the national territory. Specifically, the Southern Rheumatology Society (Sociedad Reumatológica del Sur, SRS) represents the provinces of Chubut, La Pampa, Neuquén, Río Negro, Santa Cruz, and Tierra del Fuego¹. This region covers a geographical area of 1819167.3 km² and, according to the 2022 national census, has a population of 2939020 inhabitants, representing 6.5% of the country's total population².

The national average of rheumatologists per 100,000 inhabitants reported in 2015 was 1.8³. Although this number is higher than in many Latin American countries, the national distribution of professionals is uneven. Regarding the broader health workforce, the national average of physicians per 1000 inhabitants is 4.05, while the provinces within the SRS report presented lower rates (2.99–3.96), except for Tierra del Fuego (4.72)⁴.

The combination of low specialist density and large geographic distances between

patients and rheumatologists negatively impacts access to specialized care, potentially contributing to delayed diagnosis, suboptimal disease monitoring, and worse outcomes. Moreover patients with rheumatic diseases are more likely to receive care from general practitioners or internists without formal training in rheumatology^{5,6}. To examine this issue and to explore potential interventions to improve access, we developed a descriptive study evaluating the geographic reach of rheumatologic care in southern Argentina.

The primary objective of this study was to describe the geographical reach of rheumatologic medical care in the southern region of Argentina (Chubut, La Pampa, Neuquén, Río Negro, Santa Cruz, and Tierra del Fuego). Additionally, to quantify the distance traveled by patients to access rheumatologic care, describing the types of health coverage available, characterizing the modalities of care provided (inpatient, outpatient, and telemedicine), and detailing the types of immune-mediated and non-immune-mediated rheumatic diseases observed in rheumatologic consultations.

MATERIALS AND METHODS

Study design

A descriptive, observational, cross-sectional study was conducted. All members of the SRS were invited to participate in the study. They first completed a physician questionnaire to assess consultation characteristics. Then, all patients seen in the rheumatology outpatient clinics of participating physicians over the course of one month were consecutively included. All modalities of care were considered, including in-person consultations, telemedicine, email, and messaging.

Variables of interest

Regarding the information of the physician, province and city of residence, age, weekly hours dedicated to clinical rheumatology practice and medical center data (city and province, type, care setting and health coverage) were consigned. Health coverage was classified as follows: public, national social security, provincial social security, union social security, Programa de Asistencia Médica Integral (PAMI), private insurance. Later, patients data was entered cross-sectionally during a one-month period using a specifically designed case report form (CRF). Date of birth, sex, province and city of residence, distance from home to clinic, if over 20 km were consigned, reason for attending this rheumatologist, care setting (inpatient; outpatient; telemedicine; email, messaging, etc.), health coverage, first-time or follow-up visit and type of disease were recorded.

Ethical considerations

This study was conducted in accordance with Good Clinical Practice (GCP) guidelines as defined by the International Conference on Harmonisation (ICH) and the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki, Law 3301/09, and the regulations of the relevant Ethics Committee. Personal identifying data remained anonymous and protected following both international and national regulations to ensure confidentiality, in compliance with Argentina's Personal Data Protection Law No. 25.326/2000.c. The study protocol and the informed consent form was approved by an Independent Ethics Committee before study initiation (Ethic Committee Dr. Claude Bernard 20240226.PI).

Statistical analysis

Descriptive statistics was used. Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation or median and interquartile range, depending on their distribution. Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies. The overall and provincial rheumatologist density was estimated using population data from the most recent national census² (Number of inhabitants: La Pampa 361859, Neuquén 710814, Río Negro 750768, Chubut 592621, Santa Cruz 337226, Tierra del Fuego 185.732) and expressed as the number of rheumatologist per 100000 inhabitants and per km².

To compare the characteristics of patients who travel over 20 km for their consultation Chi-squared or Fisher's exact tests were used, as appropriate. A p value <0.05 was considered significant. The R program version 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, USA) was used for the analyses.

RESULTS

In the southern region of Argentina, a total of 36 rheumatologists provide care, of whom only 2 cover the pediatric population. Additionally, two physicians are in training. Two rheumatologists (5.5%) travel from other provinces to the region to conduct consultations. A total of 22 (58.9%) are female, with median age 45.5 years (IQR 12). Five rheumatologists are of retirement age but continue to work. In five years, seven will be in this situation, representing 18.4% of the professionals in the area. Although all provinces are covered, only 26 cities have rheumatology attention (Figure 1). Fourteen rheumatologists work in more than one city and six of them also in different provinces. In this region, the density of rheumatologists is 1.22 per 100000 inhabitants and 1.98 per 100000 km². Density of rheumatologists per province is shown in Figure 2A and B. When only the adult population was assessed, rheumatologists' density increased to 2.23 per 100000 inhabitants (Figure 2C).

A total of 867 weekly hours of rheumatologic care were registered in 77 medical consultation points available in 63 centers. Most of them were private offices (62.1%) and private clinics (20.8%). In the public sector, professionals were available in 13 hospitals. Only 26% of centers consider the use of telemedicine. Most of the consultation points cover private security (67.5

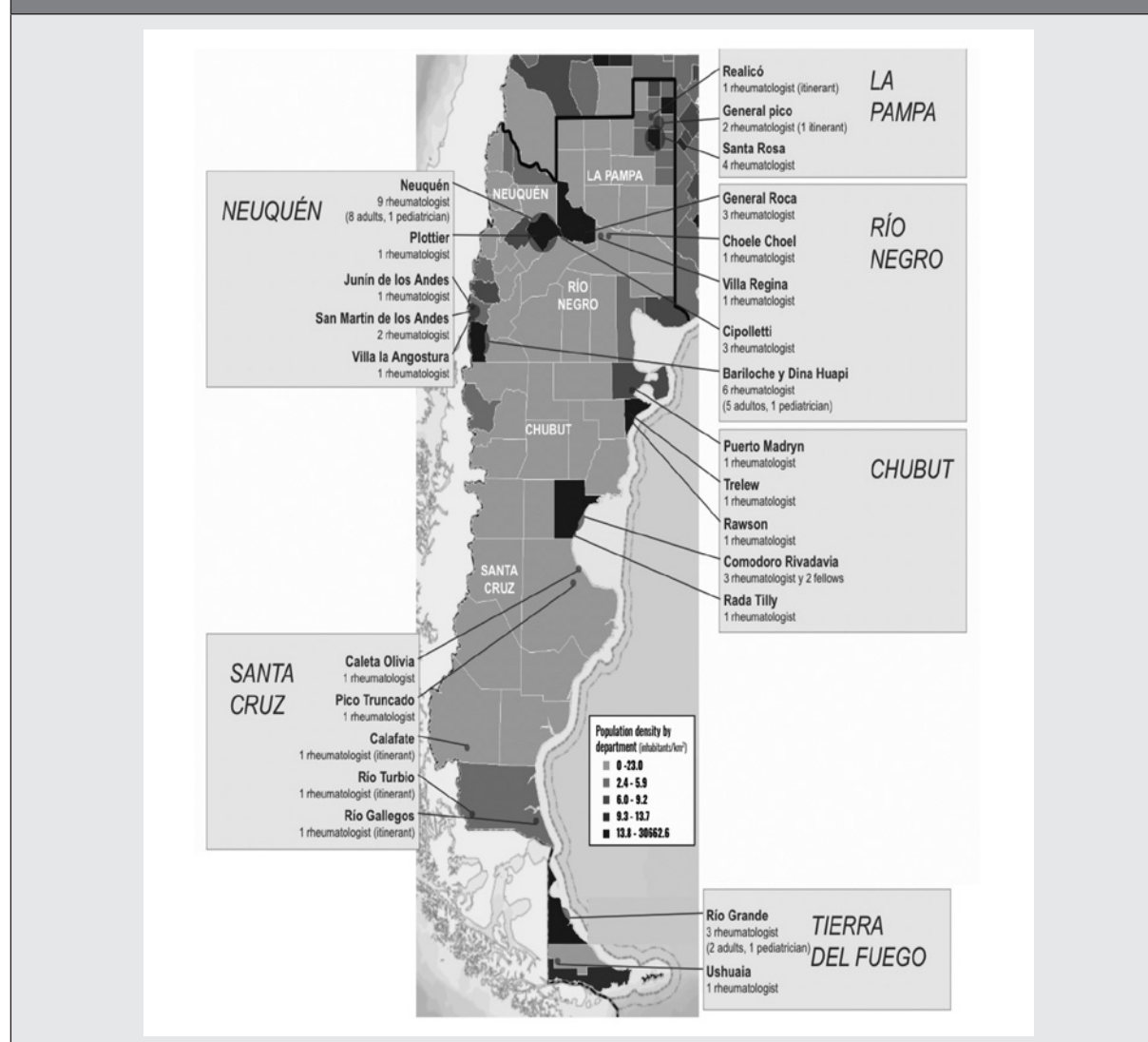
% and provincial social security (61.0%), and less frequently PAMI (46.8%), national social security (41.6%) and public health coverage (26.0%)

A total of 2311 consultations were registered between March and April 2024 by 24 rheumatologists. The majority of consultations were outpatient (91.3%), conducted in private offices (78.3%), and were primarily follow-up evaluations (79.2%). Of these, 16.6% were non-billed. Most cases involved immune-mediated diseases (60.1%). Although the distance traveled by patients was generally short (median 4 km, IQR 38), 12% of patients traveled between 20 and 100 km, and 16.6% traveled more than 100 km for their consultation. The main

reasons for traveling these longer distances were professional preference (57.0%), lack of specialists closer to their residence (21.0%), and referrals from other healthcare professionals (19.0%). The use of telemedicine was significantly higher in this group (1.5% vs. 0.3%, $p=0.010$), as were private consultations (16.5% vs. 9.9%, $p<0.001$).

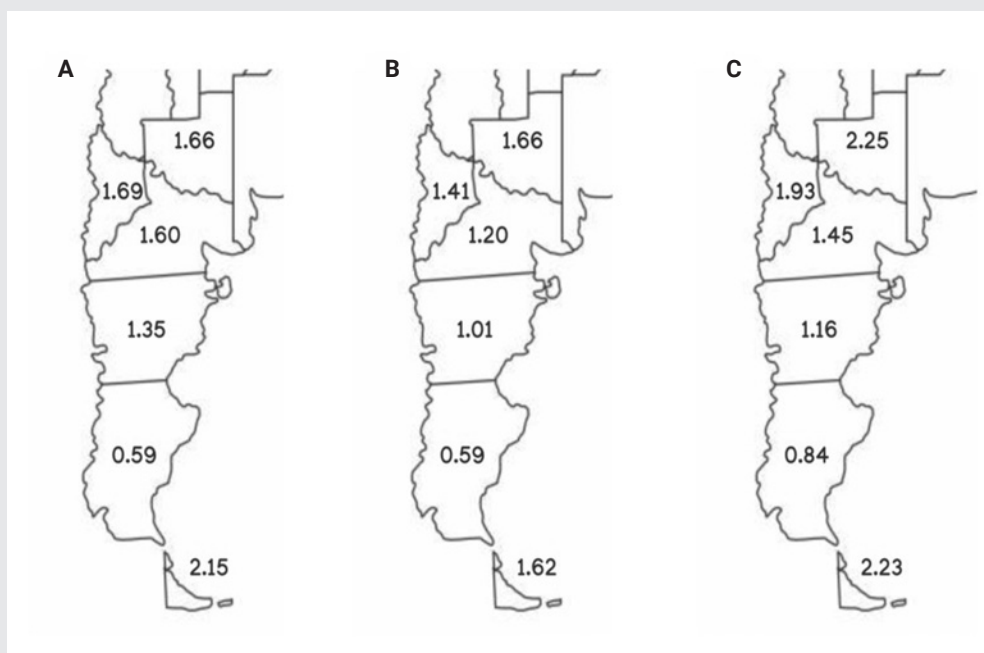
Additionally, 5.1% of patients resided in a different province from the healthcare center where they were treated. The highest frequencies of patients from other provinces were recorded in healthcare centers located in Río Negro (7.5%), Neuquén (6.7%), and Chubut (6.1%) ($p<0.001$).

Figure 1: Rheumatology presence in the Argentinean provinces.



Rheumatological care in the Argentine provinces from the Southern Rheumatology Society according to population density per square kilometer.

Figure 2: Density of rheumatologists per 100000 inhabitants by province.



Density of rheumatologists, total (A) and by primary province of care (B) per 100000 inhabitants by province from the Southern Rheumatology Society. Additionally, rheumatologist density considering only adult care was calculated (C).

DISCUSSION

This study highlights significant geographic disparities in access to rheumatologic care across southern Argentina. On average, there are 1.22 rheumatologists per 100000 inhabitants and 1.98 per 100000 km². However, this availability varies widely between provinces, ranging from 0.6 to 1.6 specialists per 100,000 people. Rheumatology services are only offered in 26 cities across the region, and within the public healthcare system, rheumatologists are available in only 13 hospitals.

The disparities in the allocation of healthcare professionals have been documented at the national level previously. Argentina's Federal Observatory of Human Health Resources had already reported a national average of 4.05 physicians per 1000 inhabitants; however, in the provinces that make up the SRS, this ratio drops to between 2.99 and 3.96, except in Tierra del Fuego, which has 4.72. These statistics are markedly lower than those recorded in provinces with strong academic centers, such as Buenos Aires (16.3), Santa Fe (4.6), and Córdoba (4.4).⁴ This variation indicates a significant

concentration of professionals in training centers, who frequently continue their work in these regions.

A previous study by Dr. Schneeberger and colleagues mapped Argentina's rheumatology workforce and found a national average of 0.34 rheumatologists per 10000 km² and 2.97 per 100000 adults. In their study, the reported densities for the provinces included in the SRS ranged from 1.3 in Río Negro to 2.4 in Tierra del Fuego. Their analysis included five rheumatologists who did not respond to our survey (three from Santa Cruz, one from Chubut, and one from Neuquén), excluded pediatric rheumatologists and was based on the province where doctors had the highest patient load. In contrast, our study incorporated two rheumatologists who had recently begun practicing in the region. A particularly alarming finding in our study is the critical gap in pediatric care: only two pediatric rheumatologists were identified in the entire region. This means many children with rheumatic conditions are either not seen by a specialist or must be referred within the region—or, in many

cases, transferred to other provinces, such as Ciudad Autónoma de Buenos Aires, to receive appropriate care.

This problem isn't unique to Argentina. Similar disparities have been documented in Brazil, Mexico^{5,6}, and even in high-income countries^{3,8}. For example, studies in Ontario, Canada, show that patients with inflammatory arthritis in remote or lower-income areas have fewer rheumatology visits⁹⁻¹¹.

A study published by PANLAR in 2021 which assessed the Latin American rheumatology workforce highlighted similar inequalities. The number of inhabitants per rheumatologist varied widely between countries, from around 27,426 in Uruguay to over 640,000 in Nicaragua. Argentina ranked second, with about 40,384 inhabitants per rheumatologist. However, Argentine specialists were among the lowest paid in the region⁸, which may explain why they concentrate in large urban areas, where broader employment opportunities and higher earning potential exist. Meanwhile, remote regions struggle to attract specialists due to isolation, fewer institutional resources, and limited financial incentives. It's also worth noting the high number of unpaid consultations, a reality in daily clinical practice.

In this context, telemedicine emerges as a valuable tool. In our study, 7.7% of consultations were conducted remotely, mostly by patients living far from healthcare centers. Video consultations, unlike phone calls, improve patient and physician satisfaction by allowing patients to share the results of their self-examinations and enabling rheumatologists to better assess physical and mental health through non-verbal communication cues^{12,13}. This format helps ensure consistent follow-up, reduce travel costs, and ease pressure on the health system. However, as EULAR guidelines state, some key visits, like diagnosis and treatment initiation, should still happen in person¹⁴. Additionally, not all patients benefit equally from virtual care. Older adults, those in poor health, or people lacking access to technology may face barriers^{15,16}. That's why flexible, hybrid models are needed, balancing virtual and in-person care based on individual needs, geography, and disease complexity.

Finally, this study has its limitations. First, it was based on a voluntary survey distributed

among SRS members. Although we reached out to other rheumatologists practicing in the region, not all responded. Furthermore, only a portion contributed data for the analysis of medical consultations. Still, we consider the actively collected data reliable, as it came directly from treating specialists through a standardized form. Secondly, this is a cross-sectional descriptive study, which does not allow for the establishment of causal relationships, such as the consequences of limited access to rheumatologic care or the clinical benefits of telemedicine. However, it provides a valuable snapshot of current rheumatologic care in southern Argentina and identifies key areas for improvement, serving as a foundation for future research and policy interventions. To our knowledge, this is the first study of its kind conducted in this region and it sets the stage for future research and targeted strategies to improve access to care.

This study did not receive funding.

BIBLIOGRAPHY

1. Sociedad Argentina de Reumatología. Filiales. Acceso 24 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.reumatologia.org.ar/filiales.php>
2. Censo 2022, República Argentina, 2022. Distribución de la población por jurisdicción. Total del país. Año 2022. Acceso 24 de octubre de 2023. https://censo.gob.ar/index.php/mapa_poblacion1/
3. Reveille JD, Muñoz R, Soriano E, Albanese M, Espada G, Lozada CJ, et al. Review of Current Workforce for Rheumatology in the Countries of the Americas 2012-2015. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(8):405-410.
4. Observatorio Nacional de Recursos Humanos en Salud, 2020. Fuerza de trabajo en el sector salud en Argentina. Datos 2019. Acceso 24 de octubre de 2023. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe_fdt_datos2019_vf-1.pdf
5. Oyoo O, Moots RJ, Ganda B. Stepping into the state of rheumatology in East Africa. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1345-6.
6. Gibson T. Rheumatology in India and Pakistan today. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(5):753-4.
7. Schneeberger EE, Citera G, Velazco Zamora JL, Correa MA, Montoya F, Audisio M, et al. *Rev Arg Reumatol*. 2024;35(Suppl 2):20 (abstract 310).
8. Fernández-Ávila DG, Patino-Hernández D, Kowalskii S, Vargas-Caselles A, Sapag AM, Cachafeiro-Vilar A, et al. Current status of the rheumatologists' workforce in Latin America: a PANLAR collaborative study. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2913-2920.

9. Al Maini M, Adelowo F, Al Saleh J, Al Weshahi Y, Burmester GR, Cutolo M, et al. The global challenges and opportunities in the practice of rheumatology: white paper by the World Forum on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):819-29.
10. Badley EM, Canizares M, Gunz AC, Davis AM. Visits to rheumatologists for arthritis: the role of access to primary care physicians, geographic availability of rheumatologists, and socioeconomic status. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(2):230-9.
11. Widdifield J, Paterson JM, Bernatsky S, Tu K, Thorne JC, Ivers N, et al. Access to rheumatologists among patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis in a Canadian universal public healthcare system. *BMJ Open*. 2014;4(1):e003888.
12. Avouac J, Marotte H, Balsa A, Chebbah M, Clanche SL, Verhagen LAW, et al. Teleconsultation in rheumatology: A literature review and opinion paper. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152271.
13. Mortezaei M, Lokineni S, Garg M, Chen YL, Ramsey A. Rheumatology patient satisfaction with telemedicine during the COVID-19 pandemic in the United States. *J Patient Exp*. 2021;8:23743735211008825.
14. de Thurah A, Bosch P, Marques A, Meissner Y, Mukhtyar CB, Knitza J, et al. 2022 EULAR points to consider for remote care in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(8):1065-1071.
15. Muehlensiepen F, Petit P, Knitza J, Welcker M, Vuillerme N. Factors associated with telemedicine use among patients with rheumatic and musculoskeletal disease. Secondary analysis of data from a German nationwide survey. *J Med Internet Res*. 2023;25:e40912.
16. Muehlensiepen F, Petit P, Knitza J, Welcker M, Vuillerme N. Identification of motivational determinants for telemedicine use among patients with rheumatoid arthritis in Germany. Secondary analysis of data from a nationwide cross-sectional survey study. *J Med Internet Res*. 2024;26:e47733.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Evaluación histopatológica comparativa de terapias intraarticulares en un modelo experimental de osteoartritis

Comparative histopathological evaluation of intra-articular therapies in an experimental model of osteoarthritis

Victoria Naomi Okimura^{1*}, Henrique Guetter Abreu^{2*}, Heloise Silva Giroto^{3*}, Heloise Henrique Gomes^{4*}, Luana Oliveira Gonçalves^{5*}, Samya Hamad Mehanna^{6*}, Vinicius Caron^{7*}, Fernando Issamu Tabushi^{8*}

RESUMEN

¹ <https://orcid.org/0000-0001-9872-9120>

² <https://orcid.org/0000-0002-1073-3633>

³ <https://orcid.org/0009-0008-0601-7803>

⁴ <https://orcid.org/0009-0005-5580-000>

⁵ <https://orcid.org/0009-0000-3081-4257>

⁶ <https://orcid.org/0000-0002-6636-1314>

⁷ <https://orcid.org/0000-0001-9642-6775>

⁸ <https://orcid.org/0000-0002-3150-2164>

* Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Palabras clave: osteoartritis; histología; preparaciones farmacéuticas

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (128-138)

Contacto de la autora: Vitória Naomi Okimura

E-mail: vitoria.okimura@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 11/10/2025

Fecha de trabajo aceptado: 14/12/2025

Objetivos: evaluar histopatológicamente la osteoartritis tratada con diferentes fármacos intraarticulares en ratas, comparando plasma rico en plaquetas (PRP), ácido hialurónico (AH), sulfato de condroitina y triamcinolona.

Materiales y métodos: osteoartritis inducida en 30 ratas Wistar mediante inyección de zimósán. Se formaron cinco grupos (n=6): PRP, AH, condroitina, triamcinolona y control. Los tratamientos se aplicaron cada 14 días por 60 días. Posteriormente se realizó eutanasia y análisis histopatológico del cartilago subcondral, evaluando estructura, condrocitos, sinovio e inflamación. Se aplicaron pruebas Kruskal-Wallis y Dunn-Bonferroni.

Resultados: animales con El PRP mostró condrocitos maduros en columnas y regeneración, con inflamación moderada. El AH presentó erosiones mínimas, úlceras superficiales, alta densidad celular y bajo índice inflamatorio, sugiriendo efecto condroprotector y antiinflamatorio. La condroitina preservó la tidedmark, redujo flaps de cartilago y evidenció baja inflamación. La triamcinolona alcanzó mejor control inflamatorio, aunque con limitada regeneración. El control mostró daño moderado, alta inflamación y condrocitos desorganizados.

Conclusiones: PRP y AH demostraron mayor capacidad regenerativa: PRP favoreció maduración condrocitaria y AH redujo daño e inflamación. La triamcinolona destacó por efecto antiinflamatorio y la condroitina por perfil protector.

ABSTRACT

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

Key words: osteoarthritis; histology; pharmaceutical preparations.

Objectives: to perform a histopathological evaluation of osteoarthritis treated with different intra-articular drugs in rats, comparing platelet-rich plasma (PRP), hyaluronic acid (HA), chondroitin sulfate, and triamcinolone.

Materials and methods: osteoarthritis was induced in 30 Wistar rats by zymosan injection. Five groups were formed (n = 6): PRP, HA, chondroitin sulfate, triamcinolone, and control. Treatments were administered every 14 days for 60 days. Subsequently, euthanasia was performed, and histopathological analysis of the subchondral cartilage was conducted, evaluating structure, chondrocytes, synovium, and inflammation. The Kruskal–Wallis and Dunn–Bonferroni tests were applied.

Results: animals treated with PRP showed mature chondrocytes arranged in columns and signs of regeneration, with moderate inflammation. HA presented minimal erosions, superficial ulcers, high cellular density, and a low inflammatory index, suggesting both chondroprotective and anti-inflammatory effects. Chondroitin sulfate preserved the tidemark, reduced cartilage flaps, and exhibited low inflammation. Triamcinolone achieved better inflammatory control, although with limited regeneration. The control group showed moderate damage, high inflammation, and disorganized chondrocytes.

Conclusions: PRP and HA demonstrated greater regenerative capacity: PRP favored chondrocyte maturation, and HA reduced tissue damage and inflammation. Triamcinolone stood out for its anti-inflammatory effect, while chondroitin sulfate exhibited a protective profile.

INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) is the most common and disabling joint disease, with high morbidity and significant impact on quality of life and global public health, particularly in older adults¹. Current treatments mainly target pain relief and symptom control, with limited effect on disease progression². A key challenge remains the unclear role of cartilage pathology in OA progression².

Pharmacological strategies include symptom- and disease-modifying agents. Symptom relief may involve joint aspiration and intra-articular injections¹. Glucosamine and chondroitin are widely used chondroprotective compounds³. Hyaluronic acid (HA) improves synovial fluid viscosity, protects cartilage, reduces chondrocyte apoptosis, and modulates inflammation⁴. Triamcinolone hexacetone (TH) provides short-term pain relief (<4 weeks) due to prolonged intra-articular retention^{5,6}.

Emerging orthobiologic therapies include bone marrow concentrate (BMC), mesenchymal stem cells (MSCs), and platelet-rich plasma (PRP)⁷. Autologous PRP offers growth factors with chondrogenic and anti-inflammatory potential, but evidence remains limited regarding formulations, protocols, and preparation methods⁸.

MATERIALS AND METHODS

This study was an experimental, prospective investigation conducted on an animal model (rats). A total of 30 adult male Wistar rats (*Rattus norvegicus albinus*), weighing 280–300 g and aged 120 days, were obtained from the Anilab Animal Facility (Paulínia-SP, Brazil). The animals were housed in the animal facility of Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná under controlled conditions: temperature of 22°C, a 12-hour light-dark cycle, noise control, and humidity levels maintained between 40–60%. They were kept in Type III cages (three rats per cage) and provided with a standardized diet (Purina®) and water ad libitum throughout the experiment. All procedures adhered to ethical guidelines for the use of sentient animals in experimental research and commenced only after approval from the Institutional Animal Care and Use Committee (CEUA) under protocol 2023-000826.

On Day 0, all animals were anesthetized (as per the protocol detailed in section 3.1) and underwent arthrocentesis of the right femorotibial-patellar joint under aseptic conditions. A single intra-articular injection of 50 µL of Zymosan (*Saccharomyces cerevisiae*, Sigma Chemical Co.), dissolved in 10 mL of injectable water, was administered at a dose of

250 mg to induce experimental osteoarthritis. To confirm OA induction, radiographic projections were performed on Day 16.

The animals were then randomly assigned into five groups (n=6 per group), as per Karapolat (2008):

- Group 1 (PRP Treatment): Intra-articular injection of 0.2 mL of platelet-rich plasma (PRP) into the femorotibial-patellar joint every 14 days for 60 days. PRP was obtained by collecting blood from the external jugular vein, followed by centrifugation at 3,500 rpm for 9 minutes.

- Group 2 (Hyaluronic Acid Treatment): Intra-articular administration of 3 mg/kg of hyaluronic acid (Polireumin®) every 14 days for 60 days.

- Group 3 (Chondroitin Sulfate Treatment): Intra-articular administration of 5 mg/kg of chondroitin sulfate (Condroton®) every 14 days for 60 days.

- Group 4 (Triamcinolone Treatment): Intra-articular administration of 0.2 mg/kg of triamcinolone every 14 days for 60 days⁹.

- Group 5 (Control Group): Intra-articular injection of 0.2 mL of sterile water every 14 days for 60 days.

On Day 60, all animals were euthanized following the protocol outlined in section 3.2. A biopsy punch was used to collect subchondral cartilage from the femorotibial-patellar joint. The samples were immediately fixed in 10% formalin for histopathological evaluation (detailed in section 3.3).

Anesthetic and analgesic protocols

The arthritis-inducing agent was administered under inhalation anesthesia with isoflurane (2–5% in oxygen). Induction was performed in a chamber until loss of vibrissae movement, then maintained via face mask. Animals were monitored post-procedure until recovery, confirmed by voluntary movements and ambulation.

Form of euthanasia

After 60 days, rats were euthanized with isoflurane inhalation, confirmed after 10 min without respiration¹². Subchondral cartilage from the femorotibial-patellar joint was then collected for histopathological analysis.

Histopathological examination

Specimens were preserved in 10% formalin with 5% formic acid for 60 days, with solution changes every five days, then processed and stained with Hematoxylin-Eosin and Mallory's Trichrome. Histopathological evaluation included cartilage, chondrocytes, synovium, and inflammation. Cartilage was scored across 11 parameters (max 66) following Ostergaard et al.¹³. Chondrocytes were scored across five parameters¹⁵, with isogenous groups indicating regeneration. Synovium was assessed by eight parameters (36), and inflammation by four¹⁰.

Injury scores

Right femorotibial-patellar joint samples were fixed in 10% formalin with 5% formic acid for 60 days, with solution changes every five days, then processed histologically. Serial 5-µm sections were stained with Hematoxylin-Eosin (H&E) and Mallory's Trichrome. Osteoarthritis (OA) severity was determined by cumulative scores for cartilage, chondrocytes, synovium, and lymphoplasmacytic inflammation with giant cells, providing a joint impairment index.

Cartilage was assessed through 12 parameters (score 1–12; total 66) based on Ostergaard et al., 1997. Chondrocytes were scored by five parameters (total 5), with isogenous groups indicating regeneration. Synovium was scored by eight parameters (total 36). Inflammation included four parameters (mild, moderate, severe, adjacent myositis; total 7).

Overall OA severity was classified on an ordinal scale (1–114), from mild to most severe.

Statistical methods

To assess treatment effects on histopathological indices (cartilage, chondrocytes, synovium, and inflammation), the Kruskal-Wallis test was applied, followed by Dunn's test with Bonferroni correction for pairwise comparisons^{10,11}. The Kruskal-Wallis test, a non-parametric ANOVA, was chosen as it accommodates multiple independent groups. A significant result indicates variance differences among groups but not which ones; therefore, Dunn-Bonferroni identified specific group differences. Significance was set at $p < 0.05$.

Table: Classification of osteoarthritis severity based on histopathological scoring.

Severity Classification	Score
Noteworthy changes absent (NDN)	1 – 15
Very Low Severity	16 – 31
Low Severity	32 – 47
Moderate Severity	48 – 63
High Severity	64 – 79
Very High Severity	80 – 95
Extreme Severity	96 – 114

RESULTS

Histopathology showed cartilage erosion and osteophytes in all groups. Distal femoral epiphysis biopsies (cartilage, chondrocytes, synovium, and inflammation) were all grade 6 by the Pritzker classification¹⁴. Cartilage regeneration, chondroprotection, and inflammation differed among groups: PRP and HA improved regeneration and chondroprotection despite persistent inflammation; triamcinolone had the greatest anti-inflammatory effect but poor regeneration; controls showed minimal regeneration, marked inflammation, and disorganized cells.

The untreated group showed the highest OA severity (Graph 1), indicating greater disease progression without treatment. Significant differences were observed between the Chondroitin and Untreated groups ($p=0.014$) and the Triamcinolone and Untreated groups ($p=0.014$) (Graph 2), demonstrating a treatment effect on OA severity. Pairwise analysis also showed significant differences between Triamcinolone vs. HA ($p=0.039$) and Triamcinolone vs. PRP ($p=0.023$), indicating distinct effects of triamcinolone compared with HA and PRP on cartilage and inflammation.

Group 1. Platelet-Rich Plasma (PRP)

Histopathological analysis revealed no cartilage edema or deep ulceration. All specimens showed cartilage erosion (Figure 1A) and superficial/intermediate hypercellularity (Figure 1B). Fissures and superficial ulcers occurred in five animals, and two had complete cartilage loss. Mild basophilia appeared in one case, while osteophytes were present in all.

Isogenous chondrocyte groups averaged one to two per 40x field, with only one specimen showing five or more. Columnar chondrocyte arrangement, suggestive of moderate regeneration, appeared in three animals (Figure 1C).

All animals exhibited villous synovial

hypertrophy with synoviocyte hyperplasia, edema, and lymphoplasmacytic infiltration. Synovium and fibrovascular tissue filled trabecular spaces in four cases, whereas two lacked synovial lining. Fibrovascular tissue formation was moderate in all, especially at the cartilage transition.

Inflammation was mild: edema and multinucleated giant cell granulomas were seen in three animals, and non-purulent adjacent myositis in two.

Group 2. Hyaluronic Acid (HA)

Histopathological analysis showed cartilage erosion, fissures, superficial/intermediate hypercellularity, and mid-to-deep involvement in all specimens. Superficial ulcers occurred in five animals, total cartilage loss in three, cartilage flaps in two, and edema with tidemark changes in four. Mild basophilia loss appeared in one case, while osteophytes were present in all.

Isogenous chondrocyte groups averaged 1–2 per 40x field in three animals and ≥ 5 in one. Columnar arrangement, suggestive of regeneration, was seen in one animal. All displayed mild-moderate villous synovial hypertrophy with synoviocyte hyperplasia (no vacuolization) and lymphoplasmacytic infiltration. Synovial lining partially covered cartilage in four cases and was absent in one (Figure 2).

Fibrovascular tissue formation was moderate in all, mainly in the transition zone. Inflammation was mild in three animals and severe in five, with multinucleated giant cell granuloma. One animal also showed adjacent non-purulent myositis.

Group 3. Chondroitin

Histopathological analysis revealed no edema, basophilia loss, or deep ulceration. All specimens showed cartilage erosion,

hypercellularity across layers, tidemark alterations, and osteophytes. Fissures were found in three animals, superficial ulcers in two, total cartilage loss in two, and cartilage flaps in one.

Isogenous chondrocyte groups were mostly 1–2 per 40x field (Figure 3A), with 3–4 in one specimen. Columnar arrangement, suggesting moderate regeneration, was present in three animals. Four showed mild–moderate villous synovial hypertrophy (Figure 3B) with synoviocyte hyperplasia (no vacuolization) and lymphoplasmacytic infiltration. In one case, the synovial lining partially covered the cartilage.

Fibrovascular tissue formation was moderate in all animals, especially in the transition zone. Inflammation was mild in three and moderate in three.

Group 4. Triamcinolone

Histopathological analysis revealed no edema, fissures, basophilia loss, tidemark changes, or deep ulcerations. All specimens showed superficial/intermediate and mid-to-deep hypercellularity with osteophytes. Superficial ulcers occurred in six animals (Figure 4), total cartilage loss in one, erosion in one, and flaps in another.

Isogenous chondrocyte groups were mainly 3–4 per 40x field (five animals) and 1–2 in three. Columnar arrangement, suggestive of moderate regeneration, was observed in three animals. All showed mild–moderate villous synovial hypertrophy with synoviocyte hyperplasia (no vacuolization) and lymphoplasmacytic infiltration. Partial synovial coverage appeared in two cases, and synovial tissue within trabecular spaces in one.

Fibrovascular tissue formation was moderate in all, especially at the cartilage transition. Inflammation was mild in two animals and moderate in four, with adjacent non-purulent myositis in two.

Group 5. Control

This group (n=6) received only injectable water. Histopathology showed no edema, basophilia loss, or deep ulceration, but all specimens had multi-layer hypercellularity and osteophytes. Cartilage fissures were found in three animals, superficial ulcers in six, total loss

in one, erosion in two, and flaps with tidemark alterations in one.

Isogenous chondrocyte groups were ≥ 5 per 40x field in five animals and 3–4 in three. Columnar arrangement, suggesting moderate regeneration, appeared in three. All exhibited mild–moderate villous synovial hypertrophy with synoviocyte hyperplasia (no vacuolization) and lymphoplasmacytic infiltration. Partial synovial coverage was seen in three cases, with trabecular synovial tissue in one.

Histopathological scores ranged from mild to severe.

Comparison between groups of histopathological findings

The PRP group showed the highest number of columnar chondrocytes, indicating superior cartilage regeneration through chondrocyte maturation and reorganization. Moderate synovial inflammation was observed, with synovial capsule coverage and focal pannus formation.

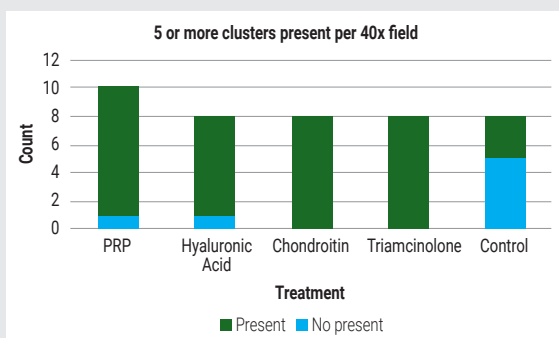
The HA group showed mild cartilage damage, with minimal erosion or ulcers, abundant columnar chondrocytes, and high chondrocyte density, indicating strong regeneration. It also had the lowest synovial and lymphoplasmacytic inflammation, suggesting high regenerative and anti-inflammatory potential.

The chondroitin sulfate group showed fewer cartilage flaps and preserved tidemark, indicating tissue maintenance. Along with PRP, it had high columnar chondrocyte replacement and low inflammatory scores.

The triamcinolone group showed the strongest anti-inflammatory effect, with minimal inflammatory infiltration, preserved synovium, no edema, and intact synoviocytes. Cartilage loss was limited to superficial ulcers, with a moderate chondrocyte count, indicating potent anti-inflammatory activity but limited chondroregeneration.

The untreated control group exhibited moderate cartilage lesions and a high inflammatory infiltrate. Although a higher number of chondrocytes per microscopic field was observed, they were not organized in columnar formations, suggesting only mild joint regeneration.

Graph 1: Distribution of groups presenting chondrocyte clusters in histological sections. Source: The authors (2025).



Graph 2: Representation of groups presenting up to 4 chondrocyte clusters in the histopathological assessment. Source: The authors (2025).

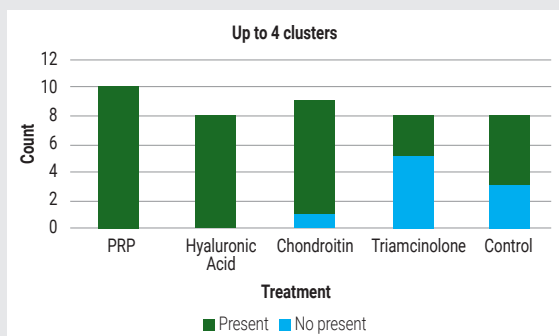
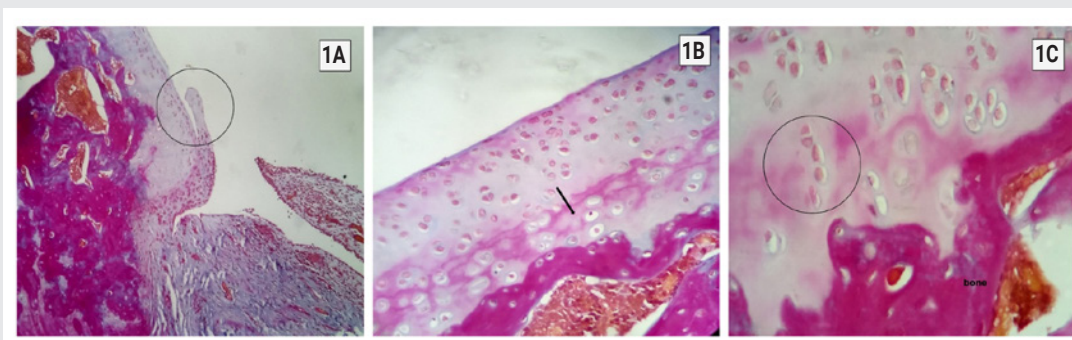
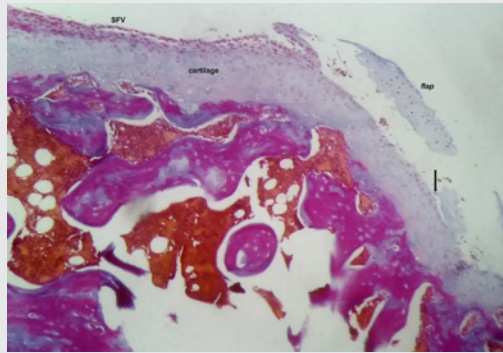


Figure 1: Histological sections of the right femorotibial-patellar joint from group 1 after PRP Application. Source: The authors (2025).



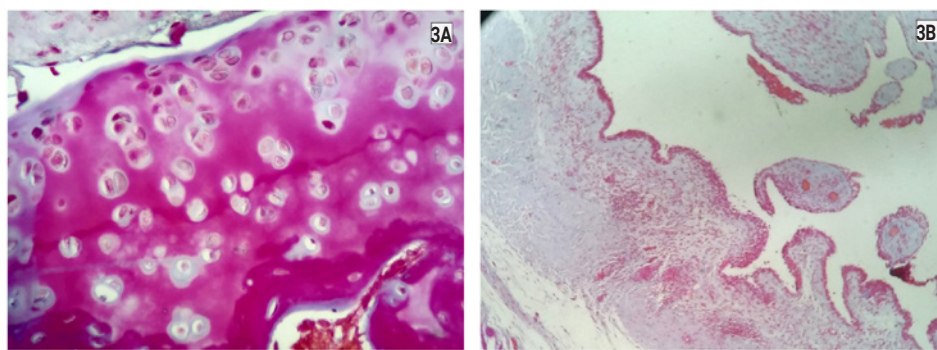
Caption: 1A - Erosion and cartilage fissure, deep wear, and displacement of the cartilaginous margin (circle). Mallory staining, 4x objective. 1B - Moderate hypercellularity and division of the cartilaginous margins (tidemark) (arrow). Mallory staining, 40x objective. 1C - Columnar chondrocytes (circle). Mallory staining, 4x objective.

Figure 2: Reactive synovium and fibrovascular tissue covering cartilage in the right femorotibial-patellar joint. Source: The authors (2025)



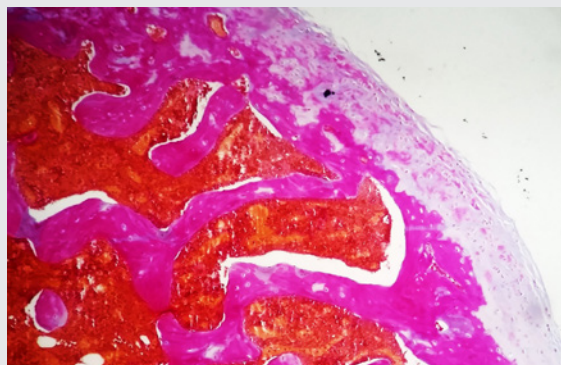
Caption: Mallory's Trichrome staining, 10x objective. SFV: Synovium with fibrovascular tissue infiltration. Arrow: Cartilage fissure and flap formation.

Figure 3: Histological sections of the right femorotibial-patellar joint from group 3 after chondroitin application. Source: The authors (2025)



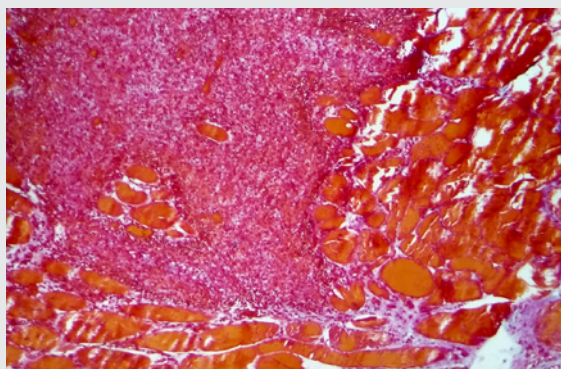
Caption: 3A - Right femorotibial-patellar joint. Isogenous groups of chondrocytes. Mallory staining, 40x objective. 3B - Right femorotibial-patellar joint. Villous hypertrophy of the synovium. Mallory staining, 4x objective.

Figure 4: Superficial ulceration in the right femorotibial-patellar joint. Source: The authors (2025)



Caption: Histological section showing superficial ulcer formation in the right femorotibial-patellar joint. Mallory's Trichrome staining, 10x magnification.

Figure 5: Severe myositis in the right femorotibial-patellar joint. Source: The authors (2025)



Caption: Muscular inflammation. Mallory's Trichrome staining, 4x objective.

DISCUSSION

The histopathological examination of biopsies from the distal epiphysis of the right femur, assessing cartilage, chondrocytes, synovium, and inflammatory cell infiltration, classified all groups as grade 6 according to the Pritzker histopathological classification¹⁴, although differences were observed in the degree of cartilage regeneration, chondroprotection, and inflammation among groups.

The PRP-treated group exhibited the highest number of columnar chondrocytes, indicating superior joint regeneration associated with chondrocyte maturation and cellular reorganization. Moderate synovial inflammation was observed, with the synovial capsule covering the cartilage and focal pannus formation. Similar findings have been reported in experimental murine models¹⁵, including improved articular load distribution, reduced synovial membrane thickness, and less cartilage damage. Taken together, these findings suggest not only pain relief but also a more favorable inflammatory profile, evidenced by a greater presence of anti-inflammatory cells in the PRP-treated group compared with the saline-treated group.

Another aspect discussed in the literature concerns the safety and comparative efficacy of single versus multiple PRP injections. Clinical trials and meta-analyses indicate that multiple injections are superior to a single application; however, administering more than three injections does not appear to provide clinically meaningful additional benefits, suggesting the presence of a therapeutic plateau¹⁶.

The hyaluronic acid (HA) treated group demonstrated mild cartilage lesions, with frequent absence of erosions or superficial ulcers, as well as columnar chondrocyte deposition and high cellular density, suggesting a high regenerative potential. This group also exhibited the lowest levels of synovial and lymphoplasmacytic inflammation, indicating an anti-inflammatory effect, consistent with the proposed role of HA in pain relief among symptomatic patients¹⁷.

Experimental studies have shown that intra-articular injection of saline solution (0.9%) induces changes consistent with osteoarthritis, whereas hyaluronic acid (HA), regardless of molecular weight, exerts a protective effect on articular cartilage¹⁸. Similarly, different intra-articular HA administration protocols resulted in reduced osteoarthritis in both articular cartilage and the articular disc, with no significant differences related to viscosity or number of injections¹⁹. These findings are consistent with the PANLAR consensus, which recognizes the clinical benefit of HA across different molecular weights and suggests that product selection should be individualized, without a direct correlation between viscosity and clinical efficacy¹⁷.

However, according to the most recent American College of Rheumatology guideline for osteoarthritis (ACR/AF 2019)²⁰, intra-articular HA injections are conditionally recommended against for the treatment of knee osteoarthritis. Although not considered a first-line therapy, HA may be an option in selected cases in which NSAIDs, physiotherapy, and corticosteroids fail.

A meta-analysis²¹ comparing PRP, HA, and corticosteroids across different follow-up periods demonstrated that PRP consistently achieved the highest WOMAC scores. At three months of follow-up, the efficacy ranking after PRP was placebo, corticosteroids, and HA, whereas at six months the ranking was PRP, HA, corticosteroids, and placebo. Similarly, PRP showed superior results on the visual analog scale (VAS) at three months, followed by corticosteroids, HA, and placebo, in agreement with the findings of the present study, which support the superior performance of PRP.

The chondroitin sulfate-treated group presented fewer cartilage flaps and preservation of the tidemark, indicating maintenance of cartilage tissue. Similar to the PRP group, it exhibited high replacement by columnar chondrocytes and low inflammatory indices, consistent with its chondroprotective and anti-inflammatory effects, which have been attributed to the inhibition of cartilage-degrading enzymes such as hyaluronidase, cathepsin, elastase, collagenase, and neutral metalloproteinases²².

Cautious recommendations regarding intra-articular biological therapies reflect the heterogeneity and lack of standardization of available products and treatment protocols, affecting PRP, HA, and chondroitin sulfate. In this context, the ACR/AF 2019²⁰ conditionally recommends against PRP for knee osteoarthritis due to variability in preparation methods and uncertainty regarding product composition. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)²³ issues a weak recommendation for HA and chondroitin sulfate; the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)²⁴ provides moderate recommendations for these agents and a limited recommendation for PRP; whereas the PANLAR¹⁷ consensus recognizes PRP as a promising option for pain relief, although still dependent on better standardized studies.

The triamcinolone-treated group demonstrated the most intense anti-inflammatory response, with low cellular infiltration, synovial preservation, absence of edema, and maintenance of synoviocytes. In the articular cartilage, reduced tissue loss was

observed, although chondrocyte counts remained moderate, indicating superior anti-inflammatory activity but limited chondroregeneration. This limitation may compromise long-term outcomes and result in the need for repeated applications, reinforcing the role of intra-articular corticosteroids in controlling active inflammatory processes and providing rapid pain relief^{17,25}.

The OARSI²⁶ guideline for knee osteoarthritis recommends topical NSAIDs as level 1A therapy, while intra-articular corticosteroids and HA receive conditional recommendations (level 1B). Although effective for acute pain relief, NSAIDs and corticosteroids do not reduce chronic nociceptive pain, and their prolonged use should be approached with caution due to potential adverse effects^{26,27}.

Based on current evidence, PRP and HA are most appropriately indicated for mild to moderate knee or hip osteoarthritis, providing progressive benefits without altering disease progression. Meta-analyses and clinical trials indicate that combined PRP and HA therapy yields more consistent and sustained improvements in function and stiffness for up to 52 weeks, although with a delayed peak effect. In cases of predominant pain and inflammation, intra-articular corticosteroids remain useful for short-term symptomatic relief and may potentiate HA viscosupplementation, justifying combination therapy, which associates rapid analgesia with more durable functional benefit, including WOMAC score reduction within 2–4 weeks and maintenance of improvement for up to 24–52 weeks, underscoring the importance of individualizing therapeutic decisions²⁴.

A limitation of this study is the lack of PRP standardization, particularly regarding dosage, sample homogeneity, and centrifugation techniques. Variations in PRP preparation methods alter its blood components and humoral factors²⁸, highlighting the need for further research to standardize its production. Finally, the untreated control group exhibited moderate cartilage lesions and marked inflammatory infiltrate. Although a higher number of chondrocytes per microscopic field was observed, they were not organized in columnar formations, suggesting only limited joint regeneration.

CONCLUSIONS

This experimental study demonstrates that platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) induce greater regenerative effects on injured articular cartilage than triamcinolone or chondroitin. PRP exhibited a histological pattern characterized by greater chondrocyte proliferation, improved matrix organization, and reduced degeneration, highlighting its potential as a biostimulant in cartilage repair. Although less proliferative, HA contributed to structural preservation and maintenance of articular surface integrity. In contrast, triamcinolone and chondroitin did not promote significant regeneration, exerting mainly anti-inflammatory or maintenance effects.

These findings suggest that biological therapies based on PRP and HA may represent promising alternatives for osteoarthritis management, supporting tissue repair and functional cartilage recovery. However, further studies integrating biomechanical and molecular analyses, as well as long-term evaluations, are required to validate the efficacy and durability of these treatments in preclinical and clinical models.

Funding

This study was funded by the Institutional Program of Scientific Initiation Grants (PIBIC), with the support of the Mackenzie Presbyterian University – Paraná Campus (Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná), as part of its research incentive program, under grant number 2023-000826.

BIBLIOGRAPHY

1. Geng R, Li J, Yu C, Zhang C, Chen F, Chen J, et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med.* 2023;26(4): 481. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12180>
2. Wei G, Lu K, Umar M, Zhu Z, Lu WW, Speakman JR, et al. Risk of metabolic abnormalities in osteoarthritis: a new perspective to understand its pathological mechanisms. *Bone Research* 2023;11(1):1–16. <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00301-9>
3. de Rezende MU, de Campos GC, Pailo AF. Conceitos atuais em osteoartrite. *Acta Ortop Bras* 2013;21(2):120–2. <https://doi.org/10.1590/S141378522013000200010>
4. Oliveira MZ. Viscosuplementação intra-articular de ácidos hialurônicos em modelo experimental de osteoartrite. 2017; Available from: <http://educapes.capes.gov.br/handle/1884/48068>

5. Tamashiro JCN [UNIFESP]. Uso intra-articular do plasma rico em plaquetas versus triamcinolona hexacetonida versus solução salina em osteoartrite de joelhos: um estudo controlado randomizado duplo cego com seguimento de um ano. 2020; Available from: <https://repositorio.unifesp.br/items/aa9730e1-a632-4aa0-b9fb-e40b5eef8901>
6. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2023;31(4):458–66. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>
7. Arliani GG, Durigon TS, Pedroso JP, Ferreira GF, Oksman D, Oliveira VO. Infiltração intraarticular de plasma rico em plaquetas versus ácido hialurônico em pacientes com osteoartrose primária do joelho: Ensaio clínico randomizado com resultados preliminares. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)* 2022;57(3):402–8. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724082>
8. Simental-Mendía M, Ortega-Mata D, Tamez-Mata Y, Olivo CAA, Vilchez-Cavazos F. Comparison of the clinical effectiveness of activated and non-activated platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2023;42(5):1397–408. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06463-x>
9. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2023;31(4):458–66. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>
10. Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *J Am Stat Assoc* 1952;47(260):583–621. <https://doi.org/10.2307/2280779>
11. Dunn OJ. Multiple Comparisons Using Rank Sums. *Technometrics.* 1964;6(3):241–52. <https://doi.org/10.2307/1266041>
12. Pinto MSF, Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos. Rio de Janeiro RBrasil. Análise comparativa de dois métodos de eutanásia por overdose de anestésico inalatório em neonatos de camundongos swiss webster. 2020; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/fiocruz/resource/pt/arc-55356>
13. Ostergaard K, Petersen J, Andersen CB, Benutzen K, Salter DM. Histologic/histochemical grading system for osteoarthritic articular cartilage: reproducibility and validity. *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1766–71. <https://doi.org/10.1002/art.1780401007>
14. Pritzker KPH, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell K, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(1):13–29. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.07.014>
15. Khatab S, van Buul GM, Kops N, Bastiaansen-Jenniskens YM, Bos PK, Verhaar JA, et al. Intra-articular Injections of Platelet-Rich Plasma Release Reduce Pain and Synovial Inflammation in a Mouse Model of Osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2018;46(4):977–86. <https://doi.org/10.1177/0363546517750635>
16. Zhuang W, et al. The varying clinical effectiveness of single, three and five intraarticular injections of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, v. 19, n. 1, p. 284, 8 maio 2024.
17. Rillo O, et al. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, v. 22, n. 7, p. 345–354, out. 2016.

18. Oliveira MZ, Albano MB, Stirma GA, Namba MM, Vidigal E Luiz L, Munhoz Da Cunha A. Viscosuplementação intra-articular de ácidos hialurônicos em modelo experimental de osteoartrite. *Rev Bras Ortop* (Sao Paulo) 2018;53(3):293-9. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2018.03.009>
19. Wen S, Iturriaga V, Vásquez B, del Sol M. Comparison of Four Treatment Protocols with Intra-Articular Medium Molecular Weight Hyaluronic Acid in Induced Temporomandibular Osteoarthritis: An Experimental Study. *Int J Mol Sci* 2023; 24(18) <https://doi.org/10.3390/ijms241814130>
20. Kolasinski S, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*, v. 72, n. 2, p. 149-162, 6 jan. 2020.
21. Migliorini F, Driessen A, Quack V, Sippel N, Cooper B, Mansy Y El, et al. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021; 1473-90. <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03551-y>
22. Melo EG, Nunes VA, Rezende CMF, Gomes MG, Malm C, Gheller VA. Sulfato de condroitina e hialuronato de sódio no tratamento da doença articular degenerativa em cães: estudo histológico da cartilagem articular e membrana sinovial. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2008; 83-92. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352008000100013>
23. Bruyère O, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 49, n. 3, abr. 2019.
24. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, v. 30, n. 9, p. e721-e729, 1 maio 2022
25. De Menezes Freire MR, Da Silva PMC, Azevedo AR, Silva DS, Da Silva RBB, Cardoso JC. Efeito comparativo entre a infiltração de plasma rico em plaquetas e o uso de corticosteroides no tratamento de osteoartrite do joelho: Estudo clínico prospectivo e randomizado. *Rev Bras Ortop* (Sao Paulo) 2020; 551-556. <https://doi.org/10.1016/j.rbo.2018.01.001>
26. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSÍ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019. 27(11):1578-1589 <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
27. Huo L, Liu G, Deng B, Xu L, Mo Y, Jiang S, et al. Effect of use of NSAIDs or steroids during the acute phase of pain on the incidence of chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Inflammopharmacology* 2024. 32(2):1039-1058. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01405-8>
28. Di Nicola V. Degenerative osteoarthritis a reversible chronic disease. *Regen Ther* 2020. 15:15:149-160. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.07.007>

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. Darío 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-Putini 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

