

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Alberto Allievi
Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Kumiko Eiguchi
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Gustavo Nasswetter
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 5 – Número 14 – Junio 2020

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS Y COVID-19

- 37.** Manifestaciones cutáneas relacionadas con el COVID-19. Revisión de la literatura
Gabriel Magariños.

COVID-19 Y REUMATOLOGÍA INFANTIL

- 43.** COVID-19 y el reumatólogo infantil
Juán Manuel Moreno Libertino.

CARDIOLOGÍA Y COVID-19.

- 52.** La cardiología ante la pandemia de COVID-19
Daniel J. Piñeiro

PSORIASIS

- 58.** Work productivity and quality of life in moderate-to-severe psoriasis in reference centers of Argentina.
Nora Kogan, Paula Mariasch, Rosana C. Veira, Trinidad Garibotto, Jennifer Kreimer, Mariano Marini, María Laura Galimberti, Juan Pedro Russo, Gabriel Magariños.

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

Doctor en Medicina (UNLP).
Especialista Consultor en Reumatología.
Profesor de Reumatología (UNLP).
Maestro de la Reumatología Argentina SAR.

Juan José Scali

Médico Reumatólogo / Osteólogo.
Maestro de la Reumatología Argentina.
Ex Jefe Unidad de Reumatología del H. G. A. C. G. Durand.
Codirector del Curso Superior
de Especialización de Reumatología.
SAR-UBA. Facultad de Medicina de Buenos Aires.

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

Médico de Planta y Subjefe de la Sección Reumatología,
Servicio de Clínica Médica. Médico Sección Diagnóstico por
Imágenes, Ecografía músculo-esquelética en enfermeda-
des reumáticas. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina
de Reumatología (SAR) y del Comité Científico.

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñero – Editor

Profesor de Medicina. Universidad de
Buenos Aires (UBA), Argentina.
Chair, Assembly of International Governors,
American College of Cardiology

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova
Hospital de Clínicas José de San Martín

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
Dermatopatólogo del Hospital
Británico de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria
Becaria adjunta en Psoriasis
Hospital de Infecciosas F. J. Muñoz

Geraldina Rodríguez Ravello

Hospital Prof. Alejandro Posadas.
El Palomar. Pcia. de Buenos Aires.
Hospital San Juan de Dios.
Ramos Mejía. Pcia. de Buenos Aires.

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

María M. Katsicas – Editora

Médica Reumatóloga
Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolin

Servicio de Inmunología.
Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza.

Alejandra Lampugnani

Departamento de Inmunología.
Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan.

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

Médica Especialista en Reumatología/Medicina
Interna/Medicina Legal. Staff Hospital Alemán de
Buenos Aires.

María Josefina Molina

Médica Especialista en Reumatología.
Clínica A.M.E.B.P.B.A.

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

Especialista Universitario en Neumonología
Ex-subdirector de la Carrera de Médicos
Especialistas en Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.
Presidente de la Sociedad Argentina
de Neumonología - AMA.

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de Tisioneumonología
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.
Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñoz.
Docente Adscripta Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

Médico Especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología.
Subdirector de la carrera de Especialista
en Alergia e Inmunología.
AAIBA Ministerio de Salud de la Nación.
Secretario General de Asociación de Asma Alergia e
Inmunología Buenos Aires (AAIBA).

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen – Editor

Médico Oftalmólogo
Subjefe de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Jefe de la Sección de Uveítis.
Hospital Universitario Austral.

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

Médica Oftalmóloga.
Médica de planta de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Soledad Ormaechea

Médica Oftalmóloga.
Hospital Universitario Austral.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Fellowship de Uveítis en el
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Inmunooncología

Sergio M. Daniele – Editor

Médico Especialista en Oncología. UBA.
Jefe de Sala de Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo (UBA).
Coordinador de la Especialidad de Oncología.
Clínica Breast. La Plata.

Oscar R. De Cristóforo – Editor

Dóctor en Medicina (UBA).
Médico Especialista en Oncología.
Docente Autorizado Facultad de Medicina. UBA.
Jefe de Departamento Instituto de Oncología
Ángel H. Roffo (UBA).

Secretaría de Redacción

Ana Laura Carlini

Médica Oncóloga
Hospital Italiano de La Plata
Clínica Breast. La Plata.
Ayudante diplomada.
Cátedra Medicina Interna F. UNLP.

Ezequiel Pérez

Médico Oncólogo Clínico.
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Javier Serer Ripoll

Jefe de Residentes Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Comité Asesor Editorial

Antonio Catalán Pellet. Especialista en Clínica Médica, Reumatología y Medicina Legal. Jefe del Departamento de Medicina H.G.A. Bernardino Rivadavia. Director de la Carrera de la Especialidad en Reumatología-SAR. Profesor de Reumatología Pre-Grado Universidad del Salvador. Posgrado: Uba, Universidad del Salvador y UCA.

Gustavo Citera. Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, CABA

Horacio di Fonzo. Profesor Regular Adjunto de Medicina. UBA. Profesor Adjunto a cargo de la 1era Cátedra de Medicina. Hospital de Clínicas. José de San Martín. UBA. Jefe de División. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Director de la Carrera de Especialista en Medicina Interna. Hospital de Clínicas. UBA

Kumiko Eiguchi. Médica Inmunóloga. Profesora Consulta de Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología. UBA. Ex Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

José A. Maldonado Cocco. Doctor en Medicina. Profesor Consulta de Reumatología.

Pablo Mannucci Walter. Especialista en Inmunología y Reumatología. Médico de planta del Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología del Hospital Alemán. Director Médico del Centro Médico Aprillus. Vocal titular de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunología.

Marcelo Melero. Doctor en Medicina. Profesor Consulto Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Carlos Mosca. Médico Consulto Honorario. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Adjunto Consulto de Neumología. UBA.

Gustavo Nasswetter. Director de la carrera de Medicina Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA.

Domingo Palmero. Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

Profesor Titular Neumología UBA y USAL

Juan E. Perea. Doctor de la UBA. Profesor Consulto Titular de Medicina. Facultad de Medicina. UBA.

Eduardo A. Rodríguez. Doctor en Medicina. Jefe de Dermatología del H.G.A. Dr. Juan A. Fernández. Profesor titular de Dermatología USAL-UCES.

Enrique R. Soriano. Jefe Sección Reumatología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Comité Asesor Científico Local

Alberto Allievi, Profesor Emérito de Medicina. Universidad del Salvador. Director Curso de Enfermedades Autoinmunes. SAR

María T. Apaz. Servicio de Reumatología. Clínica Reina Fabiola. Univ. Católica de Córdoba. Córdoba.

Cristina Battagliotti. Reumatóloga. Jefa de Reumatología del Hosp. de Niños Dr. Orlando Alassia. Santa Fe.

Verónica Bellomio. Reumatóloga. Hosp. Ángel C. Padilla. Tucumán.

Eleonora Bresan. División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín

Emilio Buschiazzo. Médico de Planta Reumatología. Hosp. Sr. del Milagro. Salta.

Gustavo Casado. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central. Director de la Carrera de Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA. CABA.

Luciana Casalla. Reumatóloga. Hosp. Nacional A. Posadas. El Palomar. Buenos Aires.

Santiago Catalán Pellet. Reumatólogo. Hosp. Municipal Rubén Miravalles. Lincoln.

Federico Ceccato Garay. Reumatólogo. Centro Médico Sur. Esperanza. Santa Fe.

María A. Cusa. Reumatóloga. Instituto Reumatológico Integral. San Fernando. Buenos Aires.

Diana Dubinky. Subjefa de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Coordinadora del Servicio de Reumatología. Sanatorio Güemes. CABA.

Graciela Espada. Jefa del Servicio de Reumatología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.

Mercedes García. Jefa de Servicio de Reumatología del HIGA San Martín de La Plata. La Plata.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires y ex Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Rodrigo García Salinas. Coordinador de Reumatología. Hospital Italiano de La Plata.

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

Amelia Granel. Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet.

Julio Hofman. Maestro de la Reumatología Argentina. Docente de la Carrera Médicos Especialistas en Reumatología. UBA. Ex jefe del Servicio de Reumatología HIGA San Martín. CABA.

Margarita Landi. Reumatóloga. Instituto de Rehabilitación Psico Física y Sanatorio Trinidad. CABA.

Daniela Lobianco. Jefa de Residentes de Cardiología del Hospital de Clínicas José de San Martín.

Sebastián Magri. Reumatología y Autoinmunidad. Hospital Italiano de La Plata. Cátedra de Patología B. FCM. UNLP

Marta Mamani. Profesora de Medicina. Jefa Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Victoria Mástire. Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

María J. Molina. Reumatóloga. Hosp. Central de San Isidro Dr. Melchor A. Posse. San Isidro.

Fabiana Montoya. Reumatóloga. H.G.A. J. M. Ramos Mejía. Subdirectora de la Carrera Médico Especialista en Reumatología. UBA. Sede H.G.A. J. M. Ramos Mejía. CABA.

Soledad Retamozo. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Córdoba. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET).

Santiago Ruta. Reumatólogo. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Adrián Salas. Instituto Policlínico Gral. San Martín. La Plata.

Verónica Saurit. Reumatóloga. Hospital Privado de Córdoba. Córdoba.

Marina Scolnik. Reumatóloga. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Anastasia Secco. Reumatóloga. Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Fernando Sommerfleck. Reumatólogo. Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. CABA.

Comité Asesor Científico Internacional

J.W.J. Bijlsma. Professor of Rheumatology. President-elect of EULAR. Dept of Rheumatology & Clinical Immunology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Netherlands.

Oswaldo Castañeda. Expresidente de SIBOMM y de la Sociedad Peruana de Reumatología. Lima, Perú.

Maurizio Cutolo. Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatología. Genova. Italia

Claudio Galarza-Maldonado. Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes. Centro de Lupus. Cuenca Ecuador.

Gladys G. Leon Dorantes. Médica Cirujana especializada en Dermatología. Directora de la Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICyE) Secretaría de Salud, Guerrero. Vice-presidente de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD). Presidente del Grupo Mexicano de Estudios de Psoriasis.

Dennis Mc Gonagle. NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.

Iain Mc Innes. Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterinary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.

Ricardo Romitii. Departamento de Dermatología do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil

Georg Schett. Departamento de Medicina Interna, Reumatología e Inmunología, Universidad de Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.

Shoenfeld Yehuda. Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel-Aviv University. Israel.

Moncef Zouali. Inmunólogo, Director of Research Inserm & University Paris Diderot. Sorbone. Paris. Francia.

Autoinmunidad se publica cuatro veces por año en los meses de Abril, Junio, Setiembre y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

De acuerdo a la Resolución 627/2007 MS y demás normas vigentes, se deja expresa constancia que la promoción de medicamentos de venta bajo receta se encuentra exclusivamente dirigida a los profesionales facultados para su prescripción.

Propietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - 2°. 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar.

Las opiniones expresadas y las declaraciones efectuadas en los artículos, editoriales u otro material contenido en esta publicación y firmados expresan exclusivamente la opinión de sus autores y no necesariamente la del Consejo Editorial y/o Propietario. No están avaladas por ellos ni constituyen la política oficial del Consejo Editorial ni del Propietario, los que no tienen obligación alguna respecto a las mismas. La publicación de un anuncio en esta revista no implica aprobación, garantía ni promoción del producto publicitado ni de su proveedor por parte del Comité de Redacción ni del Propietario. Ni el Comité de Redacción ni el Propietario asumen responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a personas o propiedades provocados por productos, negligencia o cualquier otro factor, causado por el uso o la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en el material aquí publicado. No se deberán llevar a cabo pruebas, tratamientos o procedimientos sugeridos a menos que, a juicio exclusivo e independiente del lector, su utilización sea apropiada y se justifique. Dado los rápidos avances de la ciencia médica, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos, tratamientos, terapias y dosis de medicamentos que puedan ser mencionados.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Manifestaciones cutáneas y COVID-19.

Recibido 09/06/2020

Aceptado 09/06/2020

Manifestaciones cutáneas relacionadas con el COVID-19. Revisión de la literatura

Cutaneous manifestations related with COVID-19. Literature review

Gabriel Magariños.

Resumen

La pandemia por COVID-19 genera entre los dermatólogos la necesidad de reconocer las múltiples expresiones cutáneas que se presentan en relación con la misma, incluyendo las lesiones de la piel aparentemente relacionadas con este virus. En este artículo se revisa el espectro completo de dichas manifestaciones cutáneas.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV2, manifestaciones cutáneas, dermatosis inflamatorias.

Abstract

The COVID-19 pandemic generates among dermatologists the need to recognize the multiple cutaneous expressions that appear in relation to it, including skin lesions apparently related to this virus. This article reviews the full spectrum of these skin manifestations

Keywords: COVID-19 – SARS-CoV2 – cutaneous manifestations – inflammatory dermatoses.

Director de Investigación Clínica.
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
Consultor en Dermatología.
H.M. Dr. Bernardo Houssay.
Vicente López. Prov. de Buenos Aires.
Coordinador del Curso Superior de Dermatología del Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires.
Coordinador de la Diplomatura en Psoriasis de UCES/
Sociedad Argentina de Dermatología.
Dermatopatólogo del Hospital Británico de Buenos Aires.
Profesor Asociado de Dermatología.
Universidad del Salvador

Conflicto de intereses :
El Dr Magariños recibe honorarios como investigador, actividades de asesoramiento eventual y/o conferencias de: AbbVie, Biogen, Boehringer, Eli Lilly, Janssen Cilag, Novartis, Pfizer y Sanofi.

PUNTOS DESTACADOS

Puntos destacados:

La pandemia por COVID-19 presenta un escenario nuevo con múltiples expresiones dermatológicas, las cuales se agrupan en las siguientes categorías:

- a. Manifestaciones cutáneas del COVID-19.
- b. Infecciones intercurrentes o posibles reactivaciones de infecciones latentes.
- c. Lesiones por cambios en el estilo de vida debidos a la pandemia.
- d. Reacciones adversas a fármacos.
- e. Agravamientos de dermatosis previas.

Su correcto reconocimiento permite tomar conductas preventivas y/o terapéuticas adecuadas a cada situación.

La multiplicidad de patrones de presentación ha logrado que en el ambiente de los dermatólogos se refiera a la infección por COVID-19 como “la nueva gran simuladora”.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Gabriel Magariños
Bulnes 1937 - 2.º A
C1425DKG Buenos Aires. Argentina
Correo:
gabriel.magariños@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 la ciudad de Wuhan, la capital de la provincia China de Hubei, se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida. Para el 7 de enero de 2020, los científicos habían aislado un nuevo coronavirus, productor del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2; previamente conocido como 2019-nCoV), de estos pacientes con neumonía (1, 2), el que luego, en febrero de 2020, fue designado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (3). Al momento de escribir este artículo hay un estatus de pandemia con 6.663,304 casos confirmados y 392,802 muertes por COVID-19 a nivel mundial, con una tasa de mortalidad que en Europa ha oscilado entre 40 y 60 personas cada 100.000 habitantes (4). Es de destacar que a la fecha no existen tratamientos efectivos ni vacunas para el control de esta enfermedad. El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha definido como grupos de riesgo de padecer mayor enfermedad o morir por COVID-19 a los pacientes con:

- a) edad mayor de 65 años;
- b) asma o enfermedad pulmonar crónica;
- c) diabetes;
- d) obesidad severa;
- e) enfermedad cardiovascular seria;
- f) insuficiencia renal crónica (especialmente quienes se encuentran en diálisis);
- g) internación en institutos geriátricos;
- h) hepatopatía crónica;
- i) inmunosupresión (5).

Las lesiones cutáneas relacionadas con el COVID-19 son frecuentes y relacionadas con diferentes aspectos de la pandemia por el SRAS-CoV2 (6).

CATEGORÍAS DE LESIONES CUTÁNEAS RELACIONADAS CON EL COVID-19

Los pacientes han presentado muchos tipos de lesiones, las que se pueden agrupar en las siguientes categorías (6):

1. Manifestaciones cutáneas del COVID-19.
2. Infecciones intercurrentes o posibles reactivaciones de infecciones latentes:
 - a. Herpes zoster.
 - b. Otros herpes virus.
 - c. Parvovirus B19.
 - d. Otros agentes infecciosos.
3. Lesiones por cambios en el estilo de vida debidos a la pandemia.
 - a. Máscaras faciales y otros equipamientos protectores.
 - b. Lavados frecuentes de manos.
 - c. Alcohol y otros antisépticos.

4. Reacciones adversas a fármacos.

5. Agravamientos de dermatosis previas:
 - a. Debido a la infección por el COVID-19.
 - b. Por suspensión de las medicaciones.
 - c. Por efecto de fármacos utilizados contra el COVID-19.
 - d. Mediados por cambios de hábitos debidos a la pandemia.
 - e. Gatillados por el stress relacionado con la pandemia y el confinamiento.

Las manifestaciones cutáneas por el COVID-19 las trataremos en la siguiente sección. Muchas de las lesiones que se han ido presentando durante la pandemia parecen estar más relacionadas con otros agentes infecciosos que han sido favorecidos por la infección por el SARS-CoV2. Por ejemplo, la reactivación del virus varicela-zoster ha sido reportada en conjunto con la infección por SARS-CoV2 y sugerida como un marcador de dicho virus en casos asintomáticos respecto del cuadro de COVID-19 (7). Al menos en un caso se demostró cabalmente la reactivación del virus de Epstein-Barr, asociado a un cuadro de exantema maculopapular en una paciente con neumonía por COVID-19 (8). Se ha sugerido la posible coexistencia de parvovirus B19 en pacientes con lesiones de tipo exantema flexural purpúrico por COVID-19 (9). Estos son ejemplos que permiten vislumbrar la complejidad a la hora de identificar el agente etiológico de las lesiones cutáneas en estos pacientes.



Figura 1

La irritación cutánea por el uso de equipos de protección como máscaras faciales (Figura 1) fue reportada desde el inicio de la pandemia con una prevalencia del 97% entre los trabajadores de la salud, especialmente aquellos que utilizaban el equipo de protección más de 6 horas al día (10). El uso de parches de hidrogel demostró eficacia para mitigar el daño por compresión y la xerosis provocados por el uso prolongado de las máscaras faciales (11). Por otra parte, el temor a la infección por el COVID-19 ha sido reportado como causa de la aparición de nuevos casos de eczema de manos (12). Esto, en asociación con las reacciones al alcohol en gel y los antisépticos han generado numerosas consultas a los dermatólogos.

El agravamiento de dermatosis preexistentes debido a la infección por COVID-19 ha quedado muy bien documentado entre los pacientes con psoriasis a través del registro

PsoProtect. En el corte estadístico de 200 pacientes con psoriasis infectados por COVID-19, el 27 % agravó su psoriasis debido a dicha infección (13).

Algunos pacientes suspendieron medicaciones por su propia iniciativa (14) o por indicación médica, lo cual llevó en muchos casos al agravamiento de sus dermatosis preexistentes. Este fenómeno fue más común entre las dos patologías inmunodermatológicas prevalentes, como lo son la psoriasis y la dermatitis atópica. Al respecto, un estudio realizado en Argentina se propuso explorar a través de una encuesta qué conducta tomaron los pacientes y los dermatólogos en relación con los tratamientos inmunosupresores (15). De los 504 pacientes que respondieron a la encuesta, el 81,9 % tenía psoriasis, el 8,9 % dermatitis atópica y el 4,2 % hidradenitis supurativa. El 88,6 % tenía entre 18 y 60 años. El 49 % (245) estaba bajo tratamiento inmunosupresor. Las fuentes de información más utilizadas fueron radio y televisión (44,2 %) y páginas web (39,7 %). Las medidas de prevención más frecuentes fueron: lavado de manos (95,1 %), uso de alcohol en gel (73,1 %) y respetar la distancia social (62,9 %).

En relación con la cuarentena, si bien el 28,2 % la inició por pertenecer a un grupo de riesgo, un 62,5 % decidió iniciarla previo a la declaración oficial decretando la misma. Un 12 % de los pacientes suspendió el tratamiento inmunosupresor sin consultar a su médico. Respondieron a esta encuesta 146 dermatólogos. En cuanto a las fuentes de información, el 83,9 % consultó los sitios web de sociedades científicas y el 74,8 % siguió las recomendaciones de colegas referentes. El 86 % fue consultado por sus pacientes por dudas relacionadas con la COVID-19.

En relación con la actividad asistencial presencial, la mitad suspendió todas las citas, la quinta parte las espació y un tercio atendió solo urgencias. La mitad de los médicos utilizó medios electrónicos para resolver consultas (WhatsApp o correo electrónico). Aunque sólo el 13 % recurrió a la telemedicina, el 100 % consideró que en este momento sería de utilidad.

En relación con los tratamientos inmunosupresores convencionales, el 64,9 % evaluó individualmente cada caso para definir continuidad, el 25,7 % sólo reforzó pautas de alarma y el 8,8 % no hizo cambios. Respecto de las terapias biológicas, el 78,8 %, 17,4 % y 2,3 % tomó dichas conductas, respectivamente. Un dermatólogo suspendió los tratamientos convencionales y dos los agentes biológicos.

El uso de algunos fármacos durante la pandemia generó agravamiento de cuadros dermatológicos preexistentes. Por ejemplo, dentro de los fármacos que han sido ensayados para el tratamiento del COVID-19 se encuentran la cloroquina y la hidroxiclороquina, los cuales son clásicos agravantes de la psoriasis, situación que se volvió a poner en evidencia durante esta pandemia (16).

Los cambios de hábitos debidos a la pandemia, en especial el frecuente lavado de manos y el uso frecuente de alcohol y



Figura 2

antisépticos, resultaron en agravamiento de dermatosis preexistentes (Figura 2). El *stress* y el confinamiento han generado consecuencias devastadoras en los pacientes con personalidad susceptible a verse afectada por dicho entorno. Un estudio demostró claramente la relación entre el confinamiento y la disminución de ingresos monetarios con el empeoramiento de la psoriasis, medido por cuestionarios de evaluación de la calidad de vida reportados por los pacientes (17). Un escenario más controversial pero con marcados paralelismos se ha planteado respecto de la dermatitis atópica (18,19).

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL COVID-19

Si bien las manifestaciones cutáneas por el COVID-19 parecen ser frecuentes (aproximadamente 20 % de los pacientes), los dermatólogos de China, en sus publicaciones iniciales, no hicieron significativa mención sobre las mismas. La primera aproximación estadística y clasificatoria al respecto provino entonces del norte de Italia (20). Sin embargo el hito histórico se gestó en España, a través de un trabajo multicéntrico cooperativo liderado por la doctora Galván Casas, en el cual lograron reunir 375 casos en unos pocos días, clasificando las lesiones dentro de los patrones y frecuencias de presentación que a continuación se detallan (21).

1. Pseudo eritema pernio: 19%

Las lesiones de este tipo se presentan en regiones acrales con eritema y edema, presencia ocasional de vesículas y pústulas, y acompañándose a veces de lesiones purpúricas. Son similares a sabañones, y característicamente los pacientes carecen de antecedentes de este tipo de lesiones. Aparecen en manos y pies, con patrón asimétrico. Son muy frecuentes, constituyendo el 19 % de los casos. Los pacientes son jóvenes, incluyendo muchos niños. Estas lesiones son de aparición tardía (59 % posterior a haber experimentado otros síntomas de infección por COVID-19). Se acompañan de dolor (32 % de los casos) y prurito (30 % de los casos). Respecto de la infección COVID-19 estos pacientes tienen buena evolución y un pronóstico muy favorable. La biopsia de estas lesiones exhibe un patrón de inflamación perivascular superficial y medio predominantemente linfocitario y con algunos plasmocitos, sin significativa actividad en la interfase. La microvasculatura presenta cambios reactivos muy marcados, con endotelios prominentes pero sin necrosis de la pared, extravasación eritrocitaria ni presencia de trombos (22). Estos hallazgos han sido relacionados con la producción temprana de interferón de tipo I, característica de los pacientes jóvenes. Un estudio basado en 132 casos con este patrón lesional lo subclasificó entre pacientes que

solamente presentaban pseudo eritema pernio y los que además manifestaban otras lesiones símil eritema multiforme, mostrando que estas últimas aparecían en pacientes más jóvenes (edad media 12,2 vs. 23,4 años) y con presencia de lesiones más extensamente distribuidas (23).

2. Erupción vesicular: 9%

Consta de vesículas pequeñas y monomorfas a predominio del tronco, con posible extensión a los miembros, aparece en pacientes de mediana edad (edad media 45 años) y constituye el 9 % de los casos de la serie española. Se trata de un brote que tiende a aparecer junto con los síntomas de la infección por COVID-19. El prurito es muy frecuente (68 % de los casos). Respecto de la infección COVID-19 estos pacientes tienen cuadros de severidad intermedia. Este es el patrón lesional más específico para el COVID-19. En las biopsias efectuadas en una serie de 22 pacientes del norte de Italia, (24) se observó una dermatitis de la interfase con mínimo componente linfocitario perivascular superficial y daño apoptótico de los queratinocitos, con imágenes balonizadas. Una serie de 24 casos de España subclasificó a este patrón entre localizado y difuso (25). El patrón difuso fue polimorfo y tendiente a la distribución generalizada. El patrón localizado fue monomorfo y limitado al tronco. En esta serie la erupción vesicular por SARS-CoV2 apareció siempre después de los síntomas del COVID-19 y en todos los casos se descartó que hubiera relación con fármacos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para COVID-19 no demostró virus en las vesículas.

3. Urticaria: 19%

El patrón urticariano consta de habones urticarianos a predominio del tronco, con posible extensión a los miembros, incluyendo manos y pies, con marcado dermografismo. Se presenta en pacientes de mediana edad (edad media 48 años), siendo muy frecuente con 19 % de los casos. La aparición coincide en general con los síntomas de infección por COVID-19. El prurito es muy frecuente (92 % de los casos). Respecto de la infección COVID-19 estos pacientes tienen cuadros de severidad intermedia. Se trata de un patrón muy poco específico.

4. Exantema maculo papular: 47%

Este patrón exhibe múltiples formas de presentación agrupadas en esta categoría:

1. Símil pitiriasis rosada (Figura 3).
2. Perifolicular.
3. Símil eritema multiforme (Figura 4).
4. Purpúrico.
5. Exantema morbiliforme.
6. Eritema palmar.

Se presenta en pacientes de mediana edad (edad media 55 años), siendo el patrón más frecuente con 47 % de los casos, aunque también es el patrón más proteiforme. La aparición coincide en general con los síntomas de infección por COVID-19. El prurito es frecuente (57 % de los casos).

Respecto de la infección COVID-19 estos pacientes tienen cuadros de severidad intermedia. Se trata de un patrón poco específico.



Figura 3



Figura 4

5. Livedo o necrosis: 6%

Este patrón presenta lesiones livedoides y/o necróticas sugestivas de oclusión vascular, presentes en tronco y miembros. Se presenta en pacientes de mayor edad (edad media 63 años), siendo el patrón menos frecuente con 6 % de los casos, aunque en parte esto puede deberse a un subregistro de los cuadros cutáneos entre los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos. La sensación quemante en las lesiones es frecuente (33 % de los casos). Respecto de la infección COVID-19 estos pacientes tienen cuadros severos o críticos, con más pacientes hospitalizados, y la letalidad más elevada de todos los grupos (10 % en la serie española). Se trata de un patrón poco específico. Las biopsias de estos pacientes muestran extenso daño de la microvasculatura con endotelitis, trombosis, necrosis fibrinoide y extravasación eritrocitaria, acompañados de densos infiltrados inflamatorios con presencia de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos (26).

EL ESPECTRO LESIONAL DESDE ENDOTELIOS REACTIVOS A LA ENDOTELITIS VIRAL

Se ha descrito que el pronóstico de los pacientes infectados con SARS-CoV2 depende de su capacidad de producir tempranamente interferón de tipo I, deteniendo la replicación viral y de ese modo resultando en cuadros asintomáticos u oligosintomáticos (22). Este mecanismo ocurre más frecuentemente entre los pacientes jóvenes. Dicha secreción de interferón produce además cambios en los endotelios de la microvasculatura, con presencia de endotelios prominentes, reactivos. Como consecuencia de ello algunos pacientes sufren de lesiones de tipo pseudo eritema pernio en regiones acrales.

En el otro extremo del espectro se encuentra el daño endotelial directo por el virus. El SARS-CoV2 ingresa a las células utilizando como receptor a la convertasa 2 de la angiotensina (ECA2) a la cual se une a través de su *spike protein* (27). La distribución tisular de la ECA2 es muy extensa, e incluye una significativa expresión en

las células endoteliales (28,29). La presencia del virus en el endotelio y la endotelitis viral ha sido claramente demostrada en varios órganos de los pacientes con COVID-19 (30). Respecto de los pacientes con lesiones cutáneas de livedo o necrosis se ha logrado demostrar la relación directa de la endotelitis viral con la coagulopatía y la activación local del complemento (31). Se observó la colocalización de la *spike protein* del COVID-19 junto con C4d y C5b-9 a través de inmunofluorescencia, en vasos con endotelitis y trombosis. Esto se correlaciona claramente con la coagulopatía de los pacientes y su estado crítico frente a la infección por el COVID-19. La Tabla 1 reúne las características clínicas de los pacientes según los grupos de riesgo frente al COVID-19 y su capacidad de reaccionar a través de la producción de interferón de tipo I.

COMENTARIOS

La pandemia por COVID-19 nos pone frente a un escenario inesperado y desconocido, en el que los pacientes exhiben múltiples expresiones dermatológicas. La multiplicidad de patrones de presentación ha logrado que en el ambiente de los dermatólogos se refiera a la infección por COVID-19 como “la nueva gran simuladora”, equiparándola en ese sentido a la sífilis. Aprender a razonar frente a las manifestaciones clínicas de estos pacientes permite un mejor cuidado de su salud y por lo tanto mejor pronóstico. Aún no sabemos muchas cosas respecto de este virus, como por ejemplo si la inmunidad adquirida por los pacientes recuperados evitará la reinfección por otras cepas del virus, si se conseguirá desarrollar alguna vacuna segura y efectiva, o cuantos pacientes quedarán con lesiones secuelas y requerirán cuidados crónicos de su salud. Los interrogantes son múltiples y solamente seguir con atención el día a día permitirá un aprendizaje que redunde en una mejor atención de nuestros pacientes.

Tabla 1. Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo frente al COVID-19 según su capacidad de reaccionar a través de la producción de interferón de tipo I, con sus características clínicas, que incluyen a las lesiones cutáneas.

Riesgo de muerte por COVID-19			
	Temprana	Intermedia	Tardía o nula
Producción de Interferón de tipo I			
Grupo etario	Jóvenes (0 – 30 años)	Edad media (30 – 60 años)	Adultos mayores (más de 60 años)
Compromiso clínico	Asintomático o leve	Leve o moderado	Severo o crítico
Mediador de los impactos específicos	Activación de los endotelios por el interferón	Reacciones mediadas por células T	Daño tisular por el virus Coagulopatía Tormenta de citoquinas
Patrón dermatológico	Pseudo eritema pernio	Exantemas, erupción variceliforme, urticaria	Livedo o necrosis

BIBLIOGRAFÍA

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. JAMA 2020; published online Jan 30. DOI:10.1001/jama.2020.1097.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv 2020; published online Feb 11. DOI:10.1101/2020.02.07.937862 (preprint).
- Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short-term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). Thorax 2003; 58: 686–89.
- World health organization. <https://covid19.who.int/>
- Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>

6. Nawaf Almutairi, Robert A Schwartz. Coronavirus Disease-2019 With Dermatologic Manifestations and Implications: An Unfolding Conundrum. *Dermatol Ther.* 2020 May 9; e13544. doi: 10.1111/dth.13544.
7. Mohamed L Elsaie, Eman A Youssef, Hesham A Nada. Herpes Zoster Might Be an Indicator for Latent COVID 19 Infection. *Dermatol Ther.* 2020 May 23; e13666. doi: 10.1111/dth.13666.
8. Adrien Sanchez, Pierre Sohier, Sarah Benghanem, Anne-Sophie L'Honneur, Flore Rozenberg, Nicolas Dupin, Bethsabée Garel. Digitate Papulosquamous Eruption Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1704.
9. Borja Diaz-Guimaraens, Miguel Dominguez-Santas, Ana Suarez-Valle, Cristina Pindado-Ortega, Gerald Selda-Enriquez, Sonia Bea-Ardebol, Diego Fernandez-Nieto. Petechial Skin Rash Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1741.
10. Jiajia Lan, Zexing Song, Xiaoping Miao, Hang Li, Yan Li, Liyun Dong, Jing Yang, Xiangjie An, Yamin Zhang, Liu Yang, Nuoya Zhou, Liu Yang, Jun Li, JingJiang Cao, Jianxiu Wang, Juan Tao. Skin Damage Among Health Care Workers Managing Coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May;82(5):1215-1216. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.014.
11. Liyun Dong, Liu Yang, Yan Li, Jing Yang, Xiangjie An, Liu Yang, Nuoya Zhou, Yamin Zhang, Hongyao Du, Jiajia Lan, Zexing Song, Xiaoping Miao, Jintao Zhu, Juan Tao. Efficacy of Hydrogel Patches in Preventing Facial Skin Damage Caused by Mask Compression in Fighting Against Coronavirus disease-2019: A Short-Term, Self-Controlled Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 May 18. doi: 10.1111/jdv.16638.
12. Serena Giacalone, Paolo Bortoluzzi, Gianluca Nazzaro. The Fear of COVID-19 Infection Is the Main Cause of the New Diagnoses of Hand Eczema: Report from the Frontline in Milan. *Dermatol Ther.* 2020 May 20; e13630. doi: 10.1111/dth.13630.
13. Psoriasis Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection. An overview of PsoProtect's current data. <https://pso-protect.org/current-data/>
14. Jorge R Georgakopoulos, Jensen Yeung. Patient-Driven Discontinuation of Dupilumab During the COVID-19 Pandemic in Two Academic Hospital Clinics at the University of Toronto. *J Cutan Med Surg.* 2020 May 20;1203475420930223. doi: 10.1177/1203475420930223.
15. S Zimman M J Cura P C Luna C M Echeverría L D Mazzuocolo. Impacto de la pandemia COVID-19 en los tratamientos inmunomoduladores / inmunosupresores en dermatología: actitudes de los pacientes y los dermatólogos en Argentina. *Actas dermosifiliográficas* <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2020.04.004>.
16. Muskaan Sachdeva, Asfandyar Mufti, Khalad Maliyar, Yuliya Lytvyn, Jensen Yeung. Hydroxychloroquine Effects on Psoriasis: A Systematic Review and a Cautionary Note for COVID-19 Treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May 19; S0190-9622(20)30942-7.
17. Yehong Kuang, Minxue Shen, Qiaolin Wang, Yi Xiao, Chengzhi Lv, Yan Luo, Wu Zhu, Xiang Chen. Association of Outdoor Activity Restriction and Income Loss with Patient-Reported Outcomes of Psoriasis During the COVID-19 Pandemic: A Web-Based Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May 11; S0190-9622(20)30846-X. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.018.
18. Cataldo Patruno, Steven Paul Nisticò, Gabriella Fabbrocini, Maddalena Napolitano. COVID-19, Quarantine, and Atopic Dermatitis. *Med Hypotheses.* 2020 May 19; 143:109852. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109852.
19. Monica Shah, Muskaan Sachdeva, Afsaneh Alavi, Vivian Y Shi, Jennifer L Hsiao. Optimizing Care for Atopic Dermatitis Patients During COVID-19 Pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020 May 13. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.027.
20. S Recalcati. Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 May;34(5): e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.
21. C Galván Casas, A Català, G Carretero Hernández, P Rodríguez-Jiménez, D Fernández Nieto, A Rodríguez-Villa Lario, I Navarro Fernández, R Ruiz-Villaverde, D Falkenhain, M Llamas Velasco, J García-Gavín, O Baniandrés, C González-Cruz, V Morillas-Lahuerta, X Cibiró, I Figueras Nart, G Selda-Enriquez, J Román, X Fustà-Novell, A Melian-Olivera, M Roncero Riesco, P Burgos-Blasco, J Sola Ortigosa, M Feito Rodríguez, I García-Doval. Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain with 375 Cases. *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29;10.1111/bjd.19163. doi: 10.1111/bjd.19163.
22. Athanassios Kolivras, Florence Dehavay, Daphné Delplace, Francesco Feoli, Isabelle Meiers, Lorenzo Milone, Catherine Olemans, Ursula Sass, Anne Theunis, Curtis T Thompson, Laura Van De Borne, Bertrand Richert. Coronavirus (COVID-19) Infection-Induced Chilblains: A Case Report with Histopathologic Findings. *JAAD Case Rep.* 2020 Apr 18;6(6):489-492. doi: 10.1016/j.jidcr.2020.04.011.
23. D Fernandez-Nieto, J Jimenez-Cauhe, A Suarez-Valle, O M Moreno-Arrones, D Saceda-Corralo, A Arana-Raja, D Ortega-Quijano. Characterization of Acute Acro-Ischemic Lesions in Non-Hospitalized Patients: A Case Series of 132 Patients During the COVID-19 Outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24; S0190-9622(20)30709-X. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.093.
24. Angelo Valerio Marzano, Giovanni Genovese, Gabriella Fabbrocini, Paolo Pigatto, Giuseppe Monfrecola, Bianca Maria Piraccini, Stefano Veraldi, Pietro Rubegni, Marco Cusini, Valentina Caputo, Franco Rongioletti, Emilio Berti, Piergiacomo Calzavara-Pinton. Varicella-like Exanthem as a Specific COVID-19-associated Skin Manifestation: Multi-center Case Series of 22 Patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 16; S0190-9622(20)30657-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
25. D Fernandez-Nieto, D Ortega-Quijano, J Jimenez-Cauhe, P Burgos-Blasco, D de Perosanz-Lobo, A Suarez-Valle, J L Cortes-Cuevas, I Carretero, C M Garcia Del Real, M Fernandez-Guarino. Clinical and Histological Characterization of Vesicular COVID-19 Rashes: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. *Clin Exp Dermatol.* 2020 May 8;10.1111/ced.14277. doi: 10.1111/ced.14277.
26. M Llamas-Velasco, P Muñoz-Hernández, J Lázaro-González, A Reolid-Pérez, B Abad-Santamaría, J Fraga, E Daudén-Tello. Thrombotic Occlusive Vasculopathy in Skin Biopsy from a Livedoid Lesion of a COVID-19 Patient. *Br J Dermatol.* 2020 May 14;10.1111/bjd.19222. doi: 10.1111/bjd.19222.
27. Li Xiao, Hiroshi Sakagami, Nobuhiko Miwa. ACE2: The Key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses.* 2020 Apr 28;12(5):E491. doi: 10.3390/v12050491.
28. I Hamming, W Timens, M L C Bulthuis, A T Lely, G J Navis, H van Goor. Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
29. Meng-Yuan Li, Lin Li, Yue Zhang, Xiao-Sheng Wang. Expression of the SARS-CoV-2 Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
30. Zsuzsanna Varga, Andreas J Flammer, Peter Steiger, Martina Haberecker, Rea Andermatt, Annelies S Zinkernagel, Mandeep R Mehra, Reto A Schuepbach, Frank Ruschitzka, Holger Moch. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
31. Cynthia Magro, J Justin Mulvey, David Berlin, Gerard Nuovo, Steven Salvatore, Joanna Harp, Amelia Baxter-Stoltzfus, Jeffrey Laurence. Complement Associated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19 Infection: A Report of Five Cases. *Transl Res.* 2020 Apr 15;S1931-5244(20)30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune: COVID-19 y reumatología infantil.

Recibido 18/05/2020

Aceptado 01/06/2020

COVID-19 y el reumatólogo infantil

COVID-19 and the Pediatric Rheumatologist

Juán Manuel Moreno Libertino.

Jefe de Reumatología Infantil
Fundación Hospitalaria
Hospital Militar Central.
Área de Reumatología Infantil
OSECAC.

Resumen

Quedan aún muchas incógnitas sobre el comportamiento del COVID-19; su fisiopatogenia, las diferencias entre los distintos grupos etarios y sus posibles tratamientos. Existen escasas publicaciones sobre esta virosis en pediatría, y aún menos en pacientes con enfermedades reumatológicas en este grupo etario. A medida que pasa el tiempo y conocemos más sobre esta enfermedad, no podemos evitar vislumbrar algunas similitudes entre el perfil inflamatorio de la infección severa por COVID-19 y el síndrome de activación macrofágica. No es extraño se mencionen como posibles tratamientos aquellos utilizados en esta patología (inhibidores de la IL 6 y de IL1, plasmaféresis) y drogas que nos son tan familiares como la hidroxicloroquina, lo cual hace del reumatólogo un experto en el manejo de una patología, que, en un principio, nada pareciera tener que ver con nuestra especialidad. Realizamos una revisión sobre la evidencia publicado en cuanto a fisiopatogenia, comportamiento en pediatría y estrategias terapéuticas.

Palabras claves: COVID-19, artritis idiopática juvenil, pediatría, reumatología, enfermedades reumáticas, síndrome de activación macrofágica, IL-6, tocilizumab, tormenta de citoquinas.

Abstract

There are still many unknown facts about the COVID-19; its pathophysiology, the different behavior among the age groups and its possible treatments. There are few publications on this disease in pediatric population, and even less in those patients with rheumatic affections. As time passes and we learn more about this disease, we cannot help to notice some similarities between the inflammatory profile of severe COVID-19 infection and the one of Macrophage Activation Syndrome. It is not surprising that those treatments used in this pathology (IL 6 and IL1 inhibitors, corticosteroids, plasmapheresis) and drugs that are as familiar to rheumatologist as hydroxychloroquine are mentioned as possible treatments, which makes the rheumatologist an expert in the treatment of a pathology, that, at first, nothing seemed to have to do with our specialty. We review in this article the published evidence regarding pathophysiology, pediatric evolution, and therapeutic strategies of COVID-19.

Keywords: COVID-19, Juvenile idiopathic arthritis, Pediatric, Rheumatology, Rheumatic diseases, Macrophage activation syndrome, IL-6, Tocilizumab, Cytokine storm

El autor manifiesta no poseer
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dr. Juan Manuel Moreno Libertino
Zabala 1573 - 7° Piso
C1426DQA Buenos Aires, Argentina
Correo: juanmmoreno_l@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Sin duda, aún quedan muchas incógnitas con respecto al comportamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); sobre su fisiopatogenia, la preferencia por los pacientes más añosos por sobre la población joven y sobre sus posibles tratamientos. Existen escasas publicaciones con respecto al comportamiento de esta virosis en la población pediátrica, y aún menos en los pacientes que padecen enfermedades reumatológicas en este grupo etario (1). A medida que pasa el tiempo y conocemos más sobre esta enfermedad, no podemos evitar vislumbrar algunas similitudes entre el perfil inflamatorio que genera la infección severa por COVID-19 y el síndrome de activación macrofágica (SAM), tales como lo son su perfil de citoquinas (donde se destaca la elevación de IL-6, IL-1, IL-10, TNF-alfa e IFN- gamma, entre otras), la elevada ferritinemia, la presencia de citopenias, la coagulopatía e incluso algunas coincidencias entre el cuadro pulmonar que este provoca, con fenómenos de capilaritis, vasculitis, proteinosis alveolar y fibrosis que pueden observarse, ocasionalmente, en el SAM secundario tanto a la enfermedad de Still del adulto como en la artritis idiopática juvenil sistémica (2-4).

No es extraño que, a su vez, se mencionen como posibles tratamientos aquellos que se utilizan para estas patologías, como lo son los inhibidores de la IL-6 (tocilizumab y sarilumab), inhibidores de IL-1 (anakinra), los anti-TNF, la plasmaféresis y la gammaglobulina. Sumado a esto, drogas que nos son tan familiares como la hidroxiquina, inhibidores de Janus quinasas (JAK) y los corticoides, también se han propuesto para su terapéutica, lo cual hace del reumatólogo un experto en el manejo de una patología, que, en un principio, nada pareciera tener que ver con nuestra especialidad (5-7).

En este artículo presentamos una breve revisión de la fisiopatogenia de COVID-19 y sus similitudes en los pacientes críticos con SAM, su comportamiento en la población pediátrica, su efecto sobre los pacientes con enfermedades reumatológicas, así como la evidencia sobre los distintos fármacos que solemos utilizar en la práctica reumatológica y podrían ser eficaces para esta virosis, planteando una posible estrategia terapéutica escalonada basada en la evidencia disponible hasta el momento y extrapolando conceptos utilizados en patologías con comportamiento similar, en el marco de una ventana de oportunidad terapéutica estrecha.

FISIOPATOGENIA

El síndrome respiratorio agudo (SARS por su abreviatura en inglés) por coronavirus 2 [(CoV-2) SARS-CoV-2] comparte la subfamilia de coronavirus con patógenos como el SARS-CoV y el síndrome respiratorio de oriente medio por coronavirus [(MERS por su abreviatura en inglés) MERS-CoV] entre

otros (2). Mediante la glicoproteína S se unen al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para ingresar a las células (3), el cual se expresa principalmente en el tejido pulmonar humano y en menor medida en otros tejidos, siendo esta glicoproteína el principal objetivo propuesto para el desarrollo de vacunas destinadas a bloquear la entrada del virus. Comparte este mecanismo con el SARS-CoV, aunque uniéndose con menor afinidad, lo cual probablemente sea el motivo de su pronóstico más benigno (3). Recientemente, Tang y col. demostraron que el COVID-19 ha evolucionado en dos estirpes principales – subtipos 'L' y 'S' (8). El primer subtipo descrito 'tipo-S' pareciera generar cuadros más leves y ser menos contagioso, mientras que el subtipo 'tipo-L', que apareció luego, se disemina rápidamente y es más agresivo que el anterior. Este virus, posteriormente a unirse al receptor de ECA2, ingresa a la célula por endocitosis. Uno de los reguladores de esta endocitosis es la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1), la cual podría ser inhibida por el baricitinib (9). Luego de la entrada del virus a la célula, este activa la inmunidad innata por múltiples mecanismos; principalmente la activación de IFN tipo I y reconocimiento de patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) mediante los receptores tipo Toll (TLR) lo cual desencadena una cascada de citoquinas y señales intracelulares, muchas mediadas por JAK/STAT, activando la inmunidad celular y, al mismo tiempo, generando respuesta humoral adaptativa, incrementando la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias y quemoquinas, entre las que predominan el TNF-alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-10, MCP-1, MIP-1A y CCL2, generando, en muchos casos, una cascada inflamatoria con un perfil similar al del SAM (4). Sumado a esto, genera un descenso significativo en la población de linfocitos T CD4 y CD8, presentando una elevación significativa de IL-6 principalmente, la cual pareciera ser crucial en la fisiopatología de este cuadro, habiendo sido incluso propuesta como un marcador temprano de severidad (5). Este virus tiene múltiples mecanismos para evadir la respuesta inmune; puede inducir la producción de vesículas de doble membrana sin receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), los cuales son fundamentales para el reconocimiento de los PAMPs, replicándose en su interior, evadiendo la detección de su ARN de doble cadena; además, mediante la proteína 4a pueden bloquear la inducción de IFN de tipo I, mientras que mediante sus proteínas de membrana ORF4a, ORF4b, ORF5 pueden inhibir el transporte nuclear del factor de regulación de IFN 3 (IRF3) y la activación del promotor del IFN beta (10).

COVID-19 vs. SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

Existen algunas controversias con respecto a la causa de la respuesta inmunológica exagerada que produce este virus. Se ha encontrado que, la mayoría de los pacientes que desarrollan formas severas, presentan un

incremento mayor de IL-2R, IL-6, IL-10 y TNF-alfa en comparación con las formas moderadas (10-11). La IL-6 pareciera presentar un rol fundamental en la fisiopatogenia del COVID-19. Esta última presenta funciones a nivel endotelial, hepática y pulmonar, estimulando mediante su receptor de gp130 vía JAK-STAT, además, la producción y activación de IFN gamma e IL 1 beta, la cual retroalimenta la secreción de IL6. Esta citoquina podría ser el inicio de la tormenta inflamatoria, generando activación endotelial, coagulopatía, inflamación hepática y pulmonar, produciendo un cuadro clínico similar al observado en el SAM. Además de las citopenias (principalmente descenso de LT CD4 y CD8), el incremento de dímero D, la ferritina elevada (probablemente relacionada con la IL6) y fiebre persistente, comparte otras características clínicas como las que solemos ver en el SAM, generando incluso fenómenos pulmonares similares en algunos casos como se mencionó anteriormente (7,10-12).

Es por estas similitudes que se postulan terapéuticas comúnmente utilizadas en pacientes con SAM, como corticoides, tocilizumab, sarilumab, inhibidores de IL1 y, en menor medida, anti TNF, Plasmaféresis y gammaglobulina. Sumado a esto, drogas que nos son tan familiares como hidroxicloroquina e inhibidores de JAK como baricitinib, también se han propuesto para su terapéutica (12).

Tanto en el SAM como en los casos severos de COVID-19, una vez gatillada la tormenta de citoquinas pareciera difícil frenarla, por lo cual hay una lección que podemos compartir los reumatólogos con nuestros colegas de otras especialidades: Nunca hay que correr a la cascada inflamatoria por detrás y se debe aprovechar tempranamente la estrecha ventana terapéutica que estos cuadros nos ofrecen.

DATOS SOBRE EL COVID-19 EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y EN PACIENTES CON DROGAS INMUNOSUPRESORAS

En adultos, esta enfermedad puede presentarse con fiebre, tos seca y, en algunos casos, evoluciona a un cuadro severo con compromiso pulmonar y multisistémico (7,13). Sin embargo, esta pareciera ser mucho menos frecuente e incluso tener un curso más benigno en los jóvenes. Los casos de falla respiratoria, de disfunción multiorgánica y los casos fatales, son extremadamente raros en los pacientes pediátricos con COVID-19 (14). Se ha reportado en grandes cohortes que el compromiso en menores de 19 años es menor al 1 % (15). En un estudio de Xu y col, se testearon individuos con contacto estrecho con pacientes con COVID-19 observándose que era extremadamente poco probable que los niños se infectaran y presentaran síntomas típicos comparado con adultos (14). En la cohorte pediátrica más grande reportada con COVID-19, hubo 731 casos confirmados por laboratorio sobre 1.412

sospechados, siendo la edad media de 7 años y el 94 % asintomáticos, leves o moderados, con solo 1 paciente fallecido debido al compromiso respiratorio y falla multiorgánica (16). En Wuhan, se testearon 1.391 niños con contacto con COVID-19 de los cuales el 12.3 % presentaron positividad, incluyendo 15.8 % asintomáticos, siendo los síntomas más frecuentes tos (48.5 %), eritema faríngeo (46.2 %) y fiebre (41.5 %); 3 requirieron terapia intensiva (presentando todos comorbilidades de base; 2 pacientes leucemia y uno hidronefrosis) y un solo paciente, de 10 meses de vida, falleció presentando invaginación intestinal y falla multiorgánica (17).

Con respecto a las causas de estas diferencias en el grupo pediátrico, hay muchas especulaciones; menor exposición al patógeno; la expresión del receptor de ECA 2 podría ser diferente en niños; o cabría la posibilidad que estos, al portar distintos tipos de virus en su mucosa respiratoria y tener otro microbioma, pudiesen limitar el desarrollo del COVID-19 (18). A pesar que los niños tienen un curso más leve, debe recordarse que pueden ser un factor crucial en la diseminación de este agente patógeno, presentando cuadros asintomáticos o con síntomas atípicos.

Si bien comorbilidades como hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares se definen como factores de riesgo para desarrollar falla respiratoria y requerimiento de cuidados intensivos, el recibir inmunosupresión debido a enfermedades reumáticas no se ha reportado dentro de los factores de riesgo que implican un peor pronóstico (19), aunque se ha comprobado que la utilización de corticoides a bajas dosis puede prolongar la eliminación viral, y el ibuprofeno aumenta la expresión de receptores de ECA, lo cual, hasta el momento, no se ha documentado tenga correlación clínica en nuestros pacientes (20). Por lo anteriormente expuesto, no sugerimos suspender o realizar cambios en el tratamiento inmunosupresor ya sean corticoides, drogas modificadoras de la enfermedad (DMARs) o agentes biológicos, salvo en pacientes que lo requieran por otro motivo.

TRATAMIENTOS PROPUESTOS PARA COVID-19

Se han propuestos múltiples tratamientos para COVID-19, aunque pocos han demostrado cambiar realmente el pronóstico en pacientes críticos. Sumado a esto, la velocidad en la que se ha expandido esta pandemia ha tomado por sorpresa a la comunidad científica, sin permitirnos iniciar tratamientos basados en evidencia científica sólida. Dada la menor incidencia de casos sintomáticos y complicaciones en pacientes jóvenes, hay escasos trabajos publicados con respecto al tratamiento en pediatría.

Ciertos antibióticos, como los antivirales (remdesivir, lopinivir y ritonavir, entre otros) y la azitromicina, se han ensayado como tratamientos posibles en pacientes adultos, con distintos grados de eficacia y experiencia, pudiendo

aplicarse en diferentes fases de la enfermedad y distintos perfiles de pacientes (21-23). Otras drogas, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), han generado preocupación ante la posibilidad del agravamiento del cuadro en pacientes que los reciben (aunque sin evidencia sólida), siendo estos fármacos de uso frecuente en la población más vulnerable al COVID-19 (12,23).

En la actualidad, los inmunosupresores como el tocilizumab, la hidroxicloroquina y los corticoides, entre otras drogas de uso habitual en reumatología, se encuentran dentro de los que generan mayor expectativa, sobre todo en pacientes con enfermedad más severa (12, 21, 23).

A continuación, realizaremos una breve revisión de la evidencia de cada uno de estas opciones terapéuticas.

Antiinflamatorios no esteroideos

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 ha circulado información contradictoria con respecto al potencial efecto negativo de la utilización de AINEs. Estos actúan principalmente inhibiendo a la ciclooxigenasa (COX-1/COX-2), las cuales están involucradas en la síntesis de mediadores biológicos claves.

En una revisión sistemática publicada por Russell B. *et al.* de un total de 58 estudios identificaron 13 relevantes, en los cuales no se identificó evidencia, con la suficiente fortaleza, para desaconsejar la utilización de ibuprofeno para el tratamiento de COVID-19 (12). Sin embargo, un estudio asoció la sobreexpresión del receptor de ECA2 con el riesgo de infección severa por SARS-CoV, el cual se vio incrementa su presencia ante la utilización de ibuprofeno (24). Sólo otro estudio investigó la utilización de AINEs en relación con coronavirus evaluando la eficacia de la indometacina, sugiriéndola como un potente agente antiviral contra el coronavirus canino (25). Este efecto se observa también contra el SARS-CoV humano, utilizando concentraciones de 1 mg/kg. La evidencia actual no ofrece evidencia definitiva a favor o en contra de la utilización de AINEs en el tratamiento de COVID-19.

Corticoides

Nuevamente, la evidencia con respecto a la utilización de corticoides en esta patología es limitada. En casi todas las publicaciones se utilizaron bajas dosis de los mismos, lo cual es llamativo, debido a que, si tomamos como referencia los protocolos utilizados para SAM, y consideramos las similitudes clínicas entre ambos cuadros, es lógico pensar que se obtendría una mejor respuesta utilizando dosis más elevadas (12,26). Es importante recordar que los corticoides a bajas dosis, si bien logran inhibir la señal de TNF, en algunos casos, se requieren dosis más elevadas para inhibir la señal del IFN gamma, la cual pareciera predominar en esta patología (27). Uno de los

pocos trabajos en los que se reporta el uso de corticoides a altas dosis es el de Zhao Z y col., donde se dividieron 190 pacientes en 4 grupos terapéuticos (Grupo A y Grupo B restringieron la utilización de corticoides hasta el día 14; Grupo C: utilizaron metilprednisolona 80-160 mg/día por 2-3 días cuando los pacientes presentaban incremento en el infiltrado pulmonar a pesar del tratamiento; Grupo D: utilizaron metilprednisolona 180 mg a 1gr/día por 5-14 días según manifestaciones respiratorias). En esta cohorte, 36 pacientes presentaron distrés respiratorio, de los cuales 11 fallecieron (26). Aquellos que se encontraban en el grupo de D (60 pacientes), cuya estrategia terapéutica era la utilización de corticoides a altas dosis (160-1000 mg/día de metilprednisolona) de forma temprana y CPAP nasal, presentaron mejor evolución al compararlo con los otros grupos, sin presentar fallecidos, con menor cantidad de días de requerimiento de O2 y fiebre, menor cantidad de casos de falla respiratoria y recuperación más rápida, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Este estudio, si bien tiene deficiencias metodológicas, es una de las pocas publicaciones en las cuales se reporta el uso de corticoides a dosis más elevadas, presentando mejor respuesta que en aquellas publicaciones en las cuales se utilizan bajas dosis. Debemos considerar, a raíz de nuestra experiencia en otras patologías, que es clave utilizar los corticoides en el momento y la dosis justa para obtener el efecto deseado, usualmente acompañándolos de otros tratamientos coadyuvantes.

Una de las mayores preocupaciones que surgen de los trabajos en los cuales se utilizaron corticoides, es el hecho que pareciera que su utilización prolonga en algunos casos el cuadro o la eliminación viral (20). Nuevamente, es importante remarcar que los esteroides deben utilizarse en pacientes seleccionados y acompañados de otros tratamientos concomitantes para mejorar su eficacia y disminuir los posibles efectos adversos. Podría considerarse la utilización de gammaglobulina o plasma de pacientes en período de convalecencia para evitar la prolongación de la circulación viral, sin dejar de tratar adecuadamente la cascada inflamatoria que este virus desencadena.

Hidroxicloroquina

La evidencia con respecto a la eficacia de la hidroxicloroquina en los pacientes con COVID-19 es controversial. Su eficacia se ha atribuido a diferentes mecanismos; al ser una base débil e incrementar el pH endosómico en las organelas intracelulares del huésped, inhiben la fusión del lisosoma e inactivan enzimas que el virus requiere para su replicación; por otro lado, podría también afectar la glicosilación de la ECA2, que el COVID-19 utiliza para ingresar a las células, entre otros mecanismos propuestos (28). En un estudio *in vitro* realizado por Wang *et al.*, se demostró que la cloroquina en concentraciones de 0.36 mg/L disminuye la carga viral al 50 % en la célula (29). En los pacientes con lupus erimatoso sistémico (LES), esta droga suele te-

ner además efectos beneficiosos a nivel del compromiso vascular, hematológico y cardíaco, además de su conocida acción antitrombótica, siendo esto útil al haberse reportado en algunos casos presencia de anticardiolipinas y anticoagulante lúpico en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por su abreviatura en inglés) por COVID-19 (31).

En el estudio de Gautret y col, fueron evaluados 26 pacientes los cuales recibieron hidroxiclороquina, comparándose con 16 pacientes en el grupo control, todos ellos presentando positividad para COVID-19 a nivel basal (23). Luego de 6 días recibiendo 600 mg/día de hidroxiclороquina, 70 % de los pacientes tratados con este régimen presentaron carga viral negativa de COVID-19, comparado con el 12.5 % en el grupo control ($p = 0.001$), mientras que dentro de aquellos del primer grupo que habían recibido además azitromicina (6/26 pacientes del grupo 1) todos presentaron PCR negativa en ese lapso. A pesar de haberse reportado este hallazgo como un hecho alentador, hay quienes alegan que se excluyeron del análisis 6 pacientes de la rama de tratamiento con hidroxiclороquina debido a que no cumplieron los 6 días de tratamiento (30). Los motivos fueron 1 por deceso, 3 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos y 2 abandonaron el tratamiento. Ninguno de los 16 pacientes del grupo control falleció o requirió cuidados intensivos. El paciente fallecido presentaba proteína c reactiva (PCR) negativa en nasofaringe al ser testeado. En otro trabajo francés, publicado en el French Journal Prescrire International encontraron que la mediana para negativizar el testeo por PCR de COVID-19 era de 7.5 días, con un amplio intervalo de confianza, entre 18 pacientes de los cuales se conocía la fecha de inicio de los síntomas. Esto hace suponer que, por el momento, no se puede saber a ciencia exacta si este intervalo es menor al recibir hidroxiclороquina (30). A su vez, en un estudio realizado en China, con pacientes con compromiso leve a moderado por COVID-19, no encontraron diferencias significativas en las tasas de recuperación entre los pacientes que recibieron hidroxiclороquina y aquellos que no recibieron este tratamiento (32).

Tampoco se tienen certezas con respecto a las dosis de hidroxiclороquina a utilizar. En uno de los trabajos publicados al respecto, se sugiere utilizar dosis de 800 mg/día inicialmente, para luego proseguir con 200 mg cada 12 hs, existiendo reportes que sugieren dosis aún mayores (33). Esto genera cierto temor a la hora de evaluar sus posibles efectos adversos, principalmente oftalmológicos y cardíacos. Por el momento no se han reportado efectos adversos relacionados con la retinopatía que esta droga puede causar, siendo probablemente debido a que el tratamiento propuesto es de corta duración (7-10 días), y estos efectos adversos suelen verse en pacientes con terapias prolongadas.

Es probable que la utilización de hidroxiclороquina, por si sola, no mejore el pronóstico de estos pacientes, pero

aún debe estudiarse si puede ser una herramienta útil al usarla en combinación con azitromicina u otros tratamientos dirigidos a controlar la inflamación que este cuadro produce y no sólo limitar la diseminación viral.

Tocilizumab

Existe evidencia creciente acerca de la utilidad del tocilizumab en pacientes con COVID-19 severo, siendo su mayoría reportes de casos y algunos datos preliminares de los múltiples ensayos clínicos en marcha. Los resultados en general han sido alentadores, incluso en pacientes con factores de riesgo y con otras patologías de base. Como se mencionó anteriormente, es probable que la IL6 juegue un rol pivotal en la fisiopatogenia de la tormenta de citoquinas que pareciera desencadenar el COVID-19 y que, esta última, impresionaría es la causante del rápido deterioro de los pacientes infectados en los casos más severos (6,10,12). A pesar que estaría avalado su uso compasivo en pacientes críticos ante la ausencia de otros tratamientos de eficacia probada, aún se desconoce su dosis adecuada, así como las indicaciones precisas o incluso el tiempo en el que debe ser indicado para obtener mejores resultados.

De la evidencia publicada, el trabajo de Dong Liu y col, es uno de los que presenta la mayor cantidad de pacientes tratados con tocilizumab en un solo centro (34). En este trabajo se incluyeron 15 pacientes con COVID-19, con una edad media de 73 años (rango entre 62-68 años), presentando 2 pacientes (13.3 %) enfermedad moderada, 6 pacientes (40 %) enfermedad severa y 7 pacientes (46.7 %) enfermedad crítica. Diez pacientes presentaban una o más comorbilidades. Ocho pacientes (53.3 %) recibieron tocilizumab en combinación con meprednisona y 5 (33.3 %) recibieron tocilizumab al menos dos veces. La dosis de tocilizumab osciló entre los 80 a 600 mg/dosis. Si bien todos los pacientes presentaban previo a la infusión reactantes de fase aguda sumamente elevados, luego del tocilizumab estos cayeron drásticamente (PCR preinfusión: media 126.9 mg/L, rango 10.7-257.9 mg/L; PCR posterior a infusión: media 11.2 mg/L, rango 0.02-113.7 mg/L; $p < 0.01$). Once pacientes presentaron niveles de PCR normales o cercanos a la normalidad dentro de la semana de la primera infusión de tocilizumab. Del total de 15 pacientes, 3 fallecieron y 1 agravó su cuadro luego de la infusión, perteneciendo los 4 al grupo de pacientes críticamente enfermos de inicio. Esto podría sugerir que es necesario utilizar el tocilizumab dentro de una ventana de oportunidad terapéutica, siendo menos efectivo de utilizarse tardíamente.

Un estudio piloto llevado a cabo en China (*Clinical trial registration* ID: ChiCTR2000029765) también presentó resultados alentadores en pacientes tratados con tocilizumab (34). Se incluyeron en este estudio 21 pacientes con criterios de infección severa o crítica por COVID-19. Quince de los 20 pacientes (75 %) lograron reducir los

requerimientos de O₂, logrando suspenderse en 1 paciente. Diecinueve pacientes (90.5 %) presentaron imágenes normales o sustancialmente mejoradas en la tomografía computada de pulmón, mientras que, tanto el recuento linfocitario como los valores de PCR, retornaron a la normalidad en todos los pacientes.

Los intervalos entre las dosis de tocilizumab, en caso de no presentar respuesta inicial, varían según las diferentes publicaciones entre 15 días o incluso 12 hs, así como la dosis utilizada, la cual varía de 8 a más de 12 mg/kg/dosis, coincidiendo en su mayoría, en que aquellos pacientes con regular respuesta y persistencia de IL6 elevada, serían los que más se beneficiarían de una segunda dosis (12,34,35).

La evidencia sigue siendo limitada, aunque la mayoría de los datos son alentadores, siendo necesario estar atentos a los efectos adversos, ser precavidos en caso de coinfecciones, individualizando cada paciente.

Otros agentes biológicos

Se han propuesto otros agentes biológicos para el tratamiento de COVID-19, aunque aún no hay reportes publicados al respecto. Cabe destacar que no existe evidencia por el momento que pacientes bajo tratamiento biológico presenten mayor susceptibilidad al COVID-19 o presenten formas más graves, por lo que no se recomienda su suspensión en caso de estar recibiendo los (12). Existen algunos reportes de utilización de anti-TNF en otras patologías respiratorias e incluso artículos que sugieren que adalimumab y otros anti-TNF podrían ser efectivos para el SARS CoV (36,37). Solo se encontró un trabajo con respecto a la utilización de anti-TNF para tratar infecciones por COVID-19 en esta revisión realizado sobre 22 cerdos a los cuales se le administró etanercept, sin mostrar mejoría (37). En cuanto a los bloqueantes de IL1, los cuales según lo expuesto podría representar una terapia prometedora, no hay evidencia. En caso de utilizar estos agentes, es probable que anakinra, dada su corta vida media, sea el principal candidato.

Inhibidores de JAK

Se ha propuesto también a la familia de los inhibidores de JAK como potenciales agentes terapéuticos (12). El mecanismo de acción sería la inhibición de la endocitosis viral (38). En una carta al editor de Ennio G Favalli y col. publicada en Lancet, este refiere que, mientras que el hecho de que el tofacitinib se proponga para el tratamiento de COVID-19 a dosis aprobadas por FDA para su uso en patologías como la artritis reumatoidea, existen preocupaciones con respecto a la falta de experiencia en su utilización, con un aparente buen perfil de seguridad, pero, sin embargo, con muchos efectos aún desconocidos (39). Destacan también que, dado a que uno de los efectos es la inhibición de la señal de interferón, la cual es una vía fundamental de la inmunidad celular para combatir

al virus, hay que ser cuidadosos en su utilización en pacientes con COVID-19 por la posibilidad de generar el efecto contrario al deseado y termine siendo perjudicial. Por otro lado, hay quienes podrían alegar que, el efecto de la sobreexpresión de IFN alfa y gamma podrían ser unos de los mecanismos que gatillan la respuesta inflamatoria desmedida del virus, sin mencionar que los inhibidores de JAK-STAT tienen efecto sobre las señales desencadenadas por la IL6. Sumado a esto, los estudios que han ensayado la utilización de IFN peguilado para tratar estas afecciones, no han tenido el resultado esperado (40). Justing Stebing y col. sugieren que el baricitinib y otros inhibidores de JAK deberían reservarse para aquellos pacientes críticos en los cuales se sospecha han desencadenado una tormenta de citoquinas (41).

A la fecha existen solo algunos estudios clínicos para evaluar la eficacia de inhibidores de JAK en los que se destacan el jakotinib (ChiCTR2000030170) y el ruxolitinib en combinación con la utilización de células madres (ChiCTR2000029580), pero aún sin resultados publicados.

Gamma globulina, plasma de pacientes convalecientes y otras terapias

El tratamiento con inmunoglobulina endovenosa (IGIV) podría resultar útil para el tratamiento del COVID-19, asociados a antivirales u otros tratamientos, por dos mecanismos principales: utilizando suero de pacientes convalecientes con anticuerpos específicos para bloquear al COVID-19 o por su efecto inmunomodulador para combatir la reacción inflamatoria exagerada y limitar el daño que produce indirectamente el virus (42).

La IGIV podría modular la respuesta inmune por varios mecanismos, incluyendo el bloqueo de la señal de una amplia gama de citoquinas proinflamatorias, a los receptores Fc-gamma (Fc gamma Rs), y a las moléculas de adhesión leucocitaria (44). Es por este motivo que se utiliza en ciertas enfermedades autoinmunes como inmunomodulador.

La IGIV puede ser también empleada para neutralizar al COVID-19. La eficacia sería mayor, si estos anticuerpos pertenecieran a pacientes recuperados de COVID-19 de la misma ciudad o de un área cercana dado a que, el donante, seguramente ha sido expuesto a las mismas cepas virales. La gammaglobulina recolectada en Europa, Estados Unidos u otros países de latinoamérica podrían ser diferente de la recolectada en China, y aún entre sí, por ejemplo. Recientemente investigadores del Hospital Universitario Sacco en Milan, Italia, anunciaron que han aislado una nueva cepa de coronavirus que muestra diferencias genéticas comparadas con las originalmente aisladas en China, lo cual avala esta teoría.

El plasma de pacientes convalecientes y la IGIV han sido utilizadas como último recurso para mejorar la tasa de supervivencia de pacientes con SARS cuya condición continuaba deteriorándose a pesar del tratamiento con

metilprednisolona. Sumado a esto, varios estudios han demostrado menor estadía y menor mortalidad en pacientes tratados con plasma convaleciente (45-46), aunque existen escasos reportes de la utilización de esta estrategia en pacientes con COVID-19. La terapia con inmunoglobulina de pacientes convalecientes con el fin de bloquear el virus será, seguramente, más efectiva cuanto más temprana se haga, perdiendo efectividad a medida que se aleja del ingreso del virus al organismo (47).

Finalmente, cabe aclarar que se han propuesto otras terapias que pudieran ser efectivas en el tratamiento del COVID-19, aunque con escasa experiencia en esta patología, extrapolada de otras virosis o cuadros clínicos similares. Probablemente terapias como la plasmaféresis, que han presentado excelentes resultados en el SAM y la sepsis, así como en otras virosis respiratorias como la causada por el H1N1, puedan demostrarse herramientas fundamentales (48). Es importante destacar terapias antivirales como el remdesivir, lopinivir y ritonavir que están siendo estudiadas con resultados alentadores, aunque exceden esta revisión con foco en el papel del reumatólogo (49).

CONCLUSIÓN

Es importante remarcar que los pacientes pediátricos, incluso aquellos con enfermedades reumatológicas recibiendo inmunosupresores, presentan una baja tasa de contagio y aún menor de complicaciones; aunque debe considerarse que estos pueden ser un vector asintomático para transmitir esta infección. Los cuadros graves en los pacientes adultos presentan muchas similitudes, tanto clínicas como fisiopatogénicas, con el SAM, siendo probable que se beneficien con tratamientos utilizados en esta patología. Particularmente, la IL-6, la cual pareciera cumplir un rol fundamental en la tormenta de

citoquinas en los pacientes más severos, impresiona ser un target prometedor al evaluar los primeros resultados publicados de la utilización de tocilizumab. En la misma línea, terapias como las anti IL-1 (principalmente anakinra por su corta vida media), los corticoides a altas dosis y la IGIV son terapias que probablemente sean eficaces en el tratamiento del COVID-19. Igual de importante que conocer herramientas terapéuticas, es saber cuándo implementarlas y cómo combinarlas. Por ejemplo, es probable que en una primera fase de la enfermedad, sean más útiles estrategias destinadas al bloqueo del virus, como las que insinúan la utilización de hidroxicloroquina o plasma de convalecientes; de la misma forma, en pacientes críticos, tal vez sea útil la utilización secuencial de plasmaféresis y, posteriormente, tocilizumab (para evitar su barrido luego de la féresis), combinado con la utilización de corticoides a altas dosis (pudiendo resolver el problema de la prolongación de la circulación del virus con estrategias de bloqueo del mismo). Debemos recordar que, así como en el SAM, en los casos severos de COVID-19, una vez gatillada la tormenta de citoquinas pareciera difícil frenarla, por lo que debe aprovecharse el estrecho margen que deja la ventana de oportunidad terapéutica y nunca correr a la cascada inflamatoria por detrás. También debemos recordar que estas medicaciones no son inocuas y requieren controles a los cuales los reumatólogos estamos acostumbrados.

Para concluir, es importante destacar que aún no se ha dilucidado el porqué del comportamiento particular que presenta esta enfermedad en el grupo pediátrico y hace falta aún evidencia para poder evaluar correctamente la eficacia de los tratamientos mencionados en este artículo. Sólo el tiempo nos enseñará si hemos elegido el camino correcto, mientras tanto, solo nos queda tratar de tomar las que creemos las mejores decisiones posibles, basados en la evidencia disponible hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haşlak F, Yıldız M, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur Ö. Childhood Rheumatic Diseases and COVID-19 Pandemic: An Intriguing Linkage and a New Horizon. ©Copyright 2020 by Trakya University Faculty of Medicine / The Balkan Medical Journal published by Galenos Publishing House.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
3. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* 2002;532:107-10.
4. 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;38:337-42.
5. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts poor outcome in ARDS: plasma IL-1 β and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1062-73.
6. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49: E009.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
8. Tang, X.; Wu, C.; Li, X.; Song, Y.; Yao, X.; Wu, X.; Duan, Y.; Zhang, H.; Wang, Y.; Qian, Z.; et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl. Sci. Rev.* 2020.
9. Conti P, Ronconi G, and Caraffa A, et al (2020) Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies *J Biol Regul Homeost Agents* 34(2) pii:1 PMID: 32171193.
10. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *J Pharm Anal.* 2020;. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.
11. Dennis McGonagle, Kassem Sharifa, Anthony O'Regan, Charlie Bridgewood. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews* accepted march 2020. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
12. Beth Russell, Charlotte Moss, Gincy George, Aida Santaolalla, Andrew Cope, Sophie Papa and Mieke Van Hemelrijck. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *E Cancer* 2020, 14:1022; www.ecancer.org; DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022>.
13. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
14. Jiatong S, Lanqin L, Wenjun L. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020.
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
16. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020
17. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020.
18. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr* 2020.
19. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:175-80.
20. Wong SSY and Yuen K-Y (2008) The management of coronavirus infections with particular reference to SARS *J Antimicrob Chemother* 62(3) 437-441. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn243> PMID: 18565970.
21. Durga Prasanna Misra, Vikas Agarwal, Yuri Gasparyan, Olena Zimba. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9>.
22. Ye XT, Luo YL, Xia SC, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390-3396. doi:10.26355/eurrev_202003_20706.
23. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.
24. Fang L, Karakiulakis G, and Roth M (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8) PMID: 32171062.
25. Amici C, Di Caro A, and Ciucci A, et al (2006) Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus *Antivir therapy* 11(8) 1021-1030.
26. Zhao Z, Zhang F, and Xu M, et al (2003) Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China *J Med Microbiol* 52(Pt 8) 715-720 <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05320-0> PMID: 12867568.
27. BJ Parker and IN Bruce. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2007) 16, 387-393.
28. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2005;2:69. doi:10.1186/1743-422X-2-69 PMID: 16115318.
29. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271.
30. Jeanne Lenzer. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ* 2020;369:m1335 doi: 10.1136/bmj.m1335.
31. Cao, Y. Wang, Wen, W. Liu, Jingli Wang, Fan, L. Ruan, Song, Cai, M. Wei, D. Zhang and C. Wang y col. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *NEJM*. April 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
32. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*. 2020;49. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
33. Sophie PERINEL, Manon LAUNAY, Élisabeth BOTELHO-NEVERS, Éric DICONNE, Aurore LOUF-DURIER, Raphaël LACHAND, Martin MURGLIER, Dominique PAGE, Régine VERMESCH, Guillaume THIERRY, Xavier DELAVENNE. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America*. Accepted April 2020.
34. Pan Luo, Yi Liu, Lin Qiu, Xiulan Liu, Dong Liu, Juan Li. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* April 2020. doi: 10.1002/jmv.25801.
35. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, Balleyguier C, Besse B, Marabelle A, Netzer F, Merad M, Robert C, Barlesi F, Gachot B, Stoclin A, Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>.
36. Tobinick E (2004) TNF-alpha inhibition for potential therapeutic modulation of SARS coronavirus infection *Curr Med Res Opin* 20(1) 39-40 <https://doi.org/10.1185/030079903125002757> PMID: 14741070
37. Atanasova K, Van Gucht S, and Van Reeth K (2010) Anti-TNF-alpha therapy does not ameliorate disease in a model of acute virus-endotoxin mediated respiratory disease in pigs *Vet Immunol Immunopathol* 137(1-2) 12-9 <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.04.003> PMID: 20466438 PMID: 2922464

38. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 400–02.
39. Ennio G Favalli, Martina Biggioggero, GabriellaMaioli, Roberto Caporali. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment?. *Lancet Infect Dis* abril 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30262-0).
40. Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest* 2019; 130: 3625–39.
41. Peter J Richardson, Mario Corbellino, Justin Stebbing. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis* April 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30270-X).
42. Samir Jawhara. Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients?. *Int.J.Mol.Sci.* 2020, 21, 2272; doi:10.3390/ijms21072272.
43. Galeotti, C.; Kaveri, S.V.; Bayry, J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int. Immunol.* 2017, 29, 491–498.
44. Seite, J.F.; Shoenfeld, Y.; Youinou, P.; Hillion, S. What is the content of the magic draft IVIg? *Autoimmun. Rev.* 2008, 7, 435–439. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2272.
45. Soo YO, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 676–78.
46. Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 44–46.
47. Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis.* 1995;171(6):1387–1398.
48. Philip Keith, Matthew Day, Linda Perkins, Lou Moyer, Kristi Hewitt, Adam Wells. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Critical Care* (2020) 24:128 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>.
49. Yeming Wang, Dingyu Zhang, Guanhua Du, Ronghui Du, Jianping Zhao, Yang Jin, Shouzhi Fu, Ling Gao, Zhenshun Cheng, Qiaofa Lu, Yi Hu, Guangwei Luo y col. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* April 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

Naturaleza:

Área: Inmunocardiología.

Enfermedad autoinmune: Cardiología y COVID-19.

Recibido 06/06/2020

Aceptado 06/06/2020

La cardiología ante la pandemia de COVID-19

Cardiology face COVID-19 pandemic

Daniel José Piñeiro.

Profesor Titular de Medicina.
Universidad de Buenos Aires.
Board of Trustees.
American College of Cardiology.

Resumen

El primer caso de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) data de los últimos días de diciembre de 2019. La inmensa cantidad de información disponible desde ese momento puede ilustrarse por el número de citas en Pubmed en 2020 que llega a más de 11.000 artículos, más de 300 de ellos dedicados exclusivamente a la COVID-19 y el aparato cardiovascular. El objetivo del presente artículo es revisar la situación epidemiológica actual y diez puntos significativos para la práctica de la cardiología ante la pandemia de la COVID-19: 1) las manifestaciones en el aparato cardiovascular de la COVID-19, 2) los factores de riesgo en el aparato cardiovascular para la evolución de la COVID-19, 3) la prevención, diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones en el aparato cardiovascular de la COVID-19, 4) los efectos colaterales en el aparato cardiovascular de los tratamientos de la COVID-19, 5) la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en el aparato cardiovascular agudas y crónicas durante la pandemia, 6) la protección del personal de salud en todos los escenarios, 7) el reconocimiento y retribución del personal de la salud durante la pandemia, 8) la contención del paciente con patología en el aparato cardiovascular y del personal de la salud durante la pandemia, 9) las nuevas herramientas para el manejo de las enfermedades en el aparato cardiovascular durante la pandemia y, 10) el reconocimiento y retribución del personal de la salud por el empleo de estas nuevas herramientas.

Palabras claves: cardiología, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), epidemiología.

Abstract

The first case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) dates from the last days of December 2019. The immense amount of information available since then can be illustrated by the number of citations in Pubmed in 2020 that reaches more than 11,000 articles, more than 300 of them dedicated exclusively to COVID-19 and the cardiovascular system (CV). The objective of this article is to review the current epidemiological situation and ten significant points for the practice of Cardiology in face of the COVID-19 pandemic: 1) CV manifestations of COVID-19, 2) CV risk factors for the evolution of COVID-19, 3) prevention, diagnosis, and treatment of CV manifestations of COVID-19, 4) CV side effects of COVID-19 treatments, 5) prevention, diagnosis and treatment of acute and chronic CV diseases during the pandemic, 6) protection of health-care workers in all settings, 7) recognition and compensation of health-care workers during the pandemic, 8) the containment of the patient with CV pathology and health-care workers during the pandemic, 9) the new tools for the management of CV diseases during the pandemic and, 10) the recognition and remuneration of the health-care workers for the use of these new tools.

Keywords: cardiology, corona virus disease (COVID-19), epidemiology.

El autor manifiesta no poseer
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dr. Daniel José Piñeiro
Arenales 2463 - 2.º D
1124AAM Buenos Aires, Argentina
Correo: djpiñeiro@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Al momento escribir este artículo (4 de junio de 2020), de acuerdo al Reporte de Situación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) número 136 (<https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>), se registran, a nivel mundial, un total de 6.416.828 casos confirmados de COVID-19 (129.281 en las últimas 24 h) y 382.867 muertes (4.842 en las últimas 24 h). La COVID-19 afecta personas en más de 210 países.

En Argentina se registran, según el mismo informe, un total de 18.319 casos confirmados (904 en las últimas 24 h) y 570 muertes (10 en las últimas 24 h). De acuerdo a COVID Analytics (<https://www.covidanalytics.io/projections>) se pronostica para el 15 de julio de 2020, 88.245 casos acumulativos, 30.655 casos activos, 13.241 casos activos acumulativos que requerirán internación, 3.452 muertes y 5.658 casos que requerirán internación para esa fecha. Según Worldometer (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>), Argentina ocupa la posición 39 entre 215 países en el número de casos, 38 en el de muertes, 51 en el de recuperados (6.088), 28 en el de casos activos (13.494) y 19 en el de casos serios y críticos (274). Según la misma fuente la COVID-19 ha ocasionado 14 muertes por millón de habitantes. Se han realizado hasta el momento 178.448 pruebas diagnósticas (hisopados naso-faríngeos) que representa 3.951 pruebas cada 1 millón de habitantes siendo esta la posición 133 entre los citados 215 países.

La COVID-19 es considerada por la OMS como una pandemia. Se estima que la tasa de transmisión de la COVID-19 es de 1.5 a 3.5. Diversos estudios estiman la tasa de mortalidad de los enfermos de la COVID-19 en 0.72 % (entre 0.3 % a 2.4 %) y la tasa de mortalidad de las personas infectadas asintomáticas o sintomáticas de 0.36 % (entre 0.2 % a 1.2 %).

Los síntomas de la COVID-19 aparecen entre 2 y 14 días del contagio. Durante ese período el paciente puede transmitir el virus a pesar de no presentar síntomas (periodo presintomático). Algunos pacientes no presentarían síntomas, pero pueden transmitir el virus (pacientes asintomáticos).

La COVID-19 produce síntomas leves o moderados en 81 % de los enfermos, síntomas graves en 14 % y síntomas críticos en 5 %. Los indicadores pronósticos de la enfermedad son la edad y la presencia de otras enfermedades (comorbilidades), en particular hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar crónica, obesidad o patologías oncológicas.

Se estima que de todas las muertes por la COVID-19 el 11 % sucede en menores de 65 años, el 37 % entre 65 y 79 años y 52 % en pacientes de 80 años o más. Es decir que 89 % de las muertes se producen en pacientes de 65 años o más. Por otra parte 57 % de las muertes de todas las muertes se producen en varones y este porcentaje asciende a 69 % en pacientes mayores de 65 años. El ries-

go a nivel de la población de morir por la COVID-19 es de aproximadamente 18 en 1.000.000 personas en menores de 65 años y asciende a 1 en 1.000 personas en aquellos e 80 años o mayores.

El problema inmediato con la actual pandemia de COVID-19 es:

- ✍ Virus nuevo (con ausencia de inmunidad en la comunidad),
- ✍ Mortalidad superior a la gripe.
- ✍ Alto nivel de contagio (aún en periodo presintomático y asintomático).
- ✍ Poblaciones añosas y con comorbilidades y,
- ✍ Fortaleza (y fortalecimiento) de los sistemas de salud para responder a la pandemia.

MANIFESTACIONES CV DE LA COVID-19

El cardiólogo puede ser el primer médico que es consultado por un paciente con COVID-19. En efecto, la COVID-19 puede presentar diversas manifestaciones cardiovasculares como elevación de biomarcadores cardíacos por injuria miocárdica isquémica (infarto agudo de miocardio e injuria miocárdica por coagulación intravascular diseminada), injuria miocárdica no isquémica (miocarditis y miocardiopatía inducida por estrés, injuria miocárdica y síndrome de liberación de citoquinas), arritmias y tromboembolismo venoso,

FACTORES CV DE RIESGO PARA LA EVOLUCIÓN DE LA COVID-19

El cardiólogo debe reconocer que diversas patologías cardiovasculares constituyen factores de riesgo para la mortalidad por COVID-19. Las más prevalentes son la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria crónica estable.

PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CV DE LA COVID-19

El cardiólogo debe estar adecuadamente preparado para prevenir, diagnosticar y tratar las manifestaciones de la COVID-19 en colaboración con otros miembros del equipo de salud.

EFFECTOS COLATERALES CV DE LOS TRATAMIENTOS DE LA COVID-19

Un punto de singular importancia para el cardiólogo es prevenir, diagnosticar y tratar los efectos colaterales cardiovasculares de los tratamientos indicados para la COVID-19. El ejemplo más paradigmático es el de la hidroxycloquina que puede ocasionar prolongación del intervalo QT y arritmias graves que ponen en riesgo la vida del paciente.

PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CV AGUDAS Y CRÓNICAS DURANTE LA PANDEMIA

Un informe reciente realizado por la sociedad que nuclea a hospitales privados de todo el país mostró una reducción de 62 % en las consultas a las centrales de emergencias por síndrome coronario agudo y de 46 % por accidentes cerebro vasculares, lo cual representó una disminución del 59 % del número de angioplastias coronarias y 58 % de cirugías cardíacas centrales. En una encuesta nacional de la que participaron 6130 personas realizada por el Instituto de Medicina Cardiovascular del Hospital Italiano de Buenos Aires el 38 % de las personas refirió haber aumentado de peso y 10 % reconoció haber consumido más alcohol durante la pandemia. Tan solo el 57 % de los hipertensos se controló la presión al menos en una oportunidad y de estos el 17 % refirió tener valores de presión arterial más altos que previo a la pandemia. Más alarmante aún resulta que la mitad de las personas que tuvo necesidad de consultar al médico desde el inicio de la pandemia no lo hizo, la mayoría por miedo o por no poder acceder al sistema de salud. El 22 % de quienes no pudieron acceder al sistema de salud consideró que esto trajo una consecuencia negativa para su salud. En cuanto a los tratamientos farmacológicos 20 % de las personas tuvieron dificultad para conseguir la prescripción de su medicación y 5 % abandonó al menos un fármaco. (Bluro I, *et al.* comunicación personal).

Por otra parte, han surgido dudas sobre los eventuales efectos adversos de algunas medicaciones para la evolución de la COVID-19. En efecto, en los primeros días de la pandemia se conjeturó sobre el efecto adverso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de los bloqueantes del receptor de la angiotensina tipo 2. Diversas sociedades médicas y nuevas evidencias alejan este temor. Más aún, el tratamiento con estos fármacos no debería discontinuarse por el riesgo que implica su suspensión y, quizá por un efecto beneficioso ante una eventual infección por coronavirus.

PROTECCIÓN DEL PERSONAL DE SALUD EN TODOS LOS ESCENARIOS

Una gran preocupación del personal de salud y, consecuentemente de los cardiólogos es la eventualidad del contagio al tratar pacientes en los diferentes escenarios de ejercicio profesional. Ello incluye la atención ambulatoria, por procedimientos diagnósticos y terapéuticos y la cirugía cardiovascular. Cabe subrayar que los profesionales de la salud constituyen uno de los grupos de mayor riesgo de contagio de la enfermedad. Existen diversas recomendaciones de sociedades científicas y otras organizaciones médicas. En este sentido cabe recordar que las manifestaciones de la COVID-19 son proteiformes. De modo que todos profesio-

nales deben protegerse en todos los actos médicos y los sistemas de salud deben proporcionar los elementos de protección adecuados para cada circunstancia.

RECONOCIMIENTO Y RETRIBUCIÓN DEL PERSONAL DE LA SALUD DURANTE LA PANDEMIA

Los cardiólogos, así como cada uno de los miembros de los equipos de salud, merecen el reconocimiento social a su tarea. Debe denunciarse y sancionarse cualquier acto de discriminación vinculado con su profesión. Si bien los ejemplos de tales actitudes son excepcionales no dejan por ello de merecer el firme repudio no solo de aquellos potencialmente afectados sino de la comunidad toda.

Otro elemento importante es la justa retribución de salarios, honorarios, asistencia médica y seguros particularmente considerando las tareas de riesgo profesional.

CONTENCIÓN DEL PACIENTE CON PATOLOGÍA CV Y DEL PERSONAL DE LA SALUD DURANTE LA PANDEMIA

Uno de los aspectos más gravosos de la pandemia, así como de las medidas de restricción que se toman para mitigar su impacto como restricciones diversas y aún cuarentenas por lapsos prolongados son las sensaciones de miedo incertidumbre y desamparo que sufre tanto la población y, particularmente los grupos de mayor riesgo como son los ancianos, aquellos afectados por otras patologías y grupos vulnerables por razones sociales, económicas y culturales, como los miembros del personal de la salud. Debe recordarse los determinantes sociales de la salud y enfermedad que describe la Organización Mundial de la Salud: gradiente social, estrés, primeros años de vida, exclusión social, trabajo, desempleo, ayuda social, adicciones, alimentación y transporte.

Las acciones del cardiólogo en mitigar estas situaciones de gran estrés emocional prolongado por meses es parte de su papel en la pandemia.

NUEVAS HERRAMIENTAS PARA EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES CV DURANTE LA PANDEMIA

La pandemia ha obligado a incrementar el empleo de herramientas virtuales (computadoras, teléfonos celulares, etc.) para el desarrollo de actividades laborales, educativas y relacionadas con la salud. Más aún la posibilidad del intercambio oral (anamnesis) y visual (inspección), de mediciones de con-

trol habituales (peso, diuresis, temperatura, etc.) así como la de contar con dispositivos automáticos de medición de la presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación arterial de oxígeno y, aún más sofisticados como el electrocardiograma, permite el seguimiento a distancia de los pacientes. Desde ya, ningún sistema de telemedicina puede reemplazar a la consulta personal, pero se constituye cada día más en un recurso valorable complementario. Es urgente el desarrollo de herramientas de telemedicina efectivas, eficaces y éticas, que preserven la privacidad y que sean confiables y seguras tanto paciente, para el médico y el sistema de salud.

RECONOCIMIENTO Y RETRIBUCIÓN DEL PERSONAL DE LA SALUD POR EL EMPLEO DE ESTAS NUEVAS HERRAMIENTAS

Un punto no obvia en referencia a la atención virtual es su reconocimiento profesional y legal como un acto médico y su consecuente retribución económica.

La pandemia de COVID-19 es un inmenso desafío no solo para la medicina sino para toda la sociedad y, particularmente para aquellos que deben adoptar las conductas políticas ante la emergencia. Este desafío es, a su vez, una oportunidad para optimizar nuestra actividad como cardiólogos y como médicos desde nuestros conocimientos biológicos, epidemiológicos, éticos y profesionales.

BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

1. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020 May 11;12(5):E527. doi: 10.3390/v12050527. PMID: 32403242.
2. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, Wong J, Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Apr 28:100617. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100617. Epub ahead of print. PMID: 32402515; PMCID: PMC7187816.
3. Aggarwal G, Henry BM, Aggarwal S, Bangalore S. Cardiovascular Safety of Potential Drugs for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Am J Cardiol*. 2020 May 16. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.054. Epub ahead of print. PMID: 32425199; PMCID: PMC7228893.
4. Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg*. 2020 Apr 19:10.1111/jocs.14538. doi: 10.1111/jocs.14538. Epub ahead of print. PMID: 32306491; PMCID: PMC7264604.
5. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1443-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32252591.
6. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. Version 2. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Apr 10;5(5):518-36. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002. Epub ahead of print. PMID: 32292848; PMCID: PMC7151394.
7. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 May-Jun;14(3):247-250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32247212; PMCID: PMC7102662.
8. Basu-Ray I, Almaddah NK, Adeboye A, Soos MP. Cardiac Manifestations Of Coronavirus (COVID-19). 2020 Apr 23. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 32310612.
9. Beitzke D, Salgado R, Francone M, Kreitner KF, Natale L, Bremerich J, Gutberlet M, Mousseaux E, Nikolaou K, Peebles C, Velthuis B, Vliegenterhart R, Loewe C, Emrich T; Executive Committee of the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR); Luigi N, Matthias G, Rozemarijn V, Konstantin N, Marco F, Christian L, Brigitta V, Rodrigo S, Charles P, Ellie M. Cardiac imaging procedures and the COVID-19 pandemic: recommendations of the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020 May 26:1-10. doi: 10.1007/s10554-020-01892-8. Epub ahead of print. PMID: 32451877; PMCID: PMC7247913.
10. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol*. 2020 May 27:1-14. doi: 10.1007/s00392-020-01656-3. Epub ahead of print. PMID: 32462267; PMCID: PMC7252421.
11. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, Annabi MS, Addad F, Ribeiro MH, Mansour S, Zhao X, Ybarra LF, Abbate A, Vilca LM, Azzalini L. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. *Can J Cardiol*. 2020 May 16. doi: 10.1016/j.cjca.2020.05.018. Epub ahead of print. PMID: 32425328; PMCID: PMC7229739.
12. Carrero MC, Constantin I, Pérez Etchepare R, Pessio C, Stutzbach PG. Transesophageal Echocardiography in the Era of COVID-19. Use of the Aerosol Box as an Additional Barrier. *Rev Argent Cardiol*. 2020;88:164-166. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v88.i2.17762>.
13. Cheng P, Zhu H, Witteles RM, Wu JC, Quattermous T, Wu SM, Rhee JW. Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Apr 29;22(5):34. doi: 10.1007/s11886-020-01293-2. PMID: 32350632; PMCID: PMC7189178.
14. Chow J, Alhussaini A, Calvillo-Argüelles O, Billia F, Luk A. Cardiovascular Collapse in COVID-19 Infection: The Role of Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO). *CJC Open*. 2020 Apr 8. doi: 10.1016/j.cjco.2020.04.003. Epub ahead of print. PMID: 32363334; PMCID: PMC7194983.
15. Chung CJ, Nazif TM, Wolbinski M, Hakemi E, Lebehn M, Brandwein R, Rezende CP, Doolittle J, Rabbani L, Uriel N, Schwartz A, Biviano A, Wan E, Hathaway L, Hahn R, Khalique O, Hamid N, Ng V, Patel A, Vahl T, Kirtane A, Bapat V, George I, Leon MB, Kodali SK. The Restructuring of

- Structural Heart Disease Practice During The Covid-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 8;S0735-1097(20)34903-2. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.009. Epub ahead of print. PMID: 32278716; PMCID: PMC7146690.
16. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020 May 19;141(20):1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200663.
 17. Comisión de directores médicos. La epidemia por coronavirus no elimina ni posterga otras enfermedades. El desafío de no caer en desatención. https://www.adekra.org.ar/wp-content/uploads/2020/05/Recomendaciones-Direcci%C3%B3n-M%C3%A9dica-ADEKRA_CED-IM_Version-Final.pdf (Accessed 17 May 2020).
 18. Couper K, Taylor-Phillips S, Grove A, Freeman K, Osokogu O, Court R, Mehrabian A, Morley PT, Nolan JP, Soar J, Perkins GD. COVID-19 in cardiac arrest and infection risk to rescuers: A systematic review. *Resuscitation.* 2020 Jun;151:59-66. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.04.022. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325096; PMCID: PMC7169929.
 19. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, Givertz MM, Lindenfeld J, Jessup M. Considerations for Heart Failure Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JACC Heart Fail.* 2020 Jun 2;S2213-1779(20)30273-0. doi: 10.1016/j.jchf.2020.05.006. Epub ahead of print. PMID: 32493638.
 20. Dixon DL, Van Tassell BW, Vecchié A, Bonaventura A, Talasaz AH, Kakavand H, D Ascenzo F, Perciaccante A, Castagno D, Ammirati E, Biondi-Zoccai G, Stevens MP, Abbate A. Cardiovascular Considerations in Treating Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020 May;75(5):359-367. doi: 10.1097/FJC.0000000000000836. PMID: 32282502; PMCID: PMC7219860.
 21. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 12;75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32201335; PMCID: PMC7198856.
 22. Fundación Cardiológica Argentina. Señales de alerta. <http://www.fundacioncardiologica.org/25-Senales-de-Alerta.note.aspx> (Accessed 2 May 2020).
 23. Ganatra S, Dani SS, Shah S, Asnani A, Neilan TG, Lenihan D, Ky B, Barac A, Hayek SS, Leja M, Herrmann J, Thavendiranathan P, Fradley M, Bang V, Shreyder K, Parikh R, Patel R, Singh A, Brar S, Guha A, Gupta D, Mascari P, Patten R, Venesy D, Nohria A, Resnic FS. Management of Cardiovascular Disease During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 May 28;S1050-1738(20)30069-4. doi: 10.1016/j.tcm.2020.05.004. Epub ahead of print. PMID: 32474135; PMCID: PMC7255720.
 24. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 9. pii: S0735-1097(20)34913-5. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011.
 25. Gaze DC. Clinical utility of cardiac troponin measurement in COVID-19 infection. *Ann Clin Biochem.* 2020 May;57(3):202-205. doi: 10.1177/0004563220921888. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32255359.
 26. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol.* 2020 Apr 17;47:107228. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107228. Epub ahead of print. PMID: 32375085; PMCID: PMC7162778.
 27. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, Jing Z, Liu B, Chen J, Nie S, Zhu J, Li F, Ma C. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients With Severe Emergent Cardiovascular Diseases During the COVID-19 Epidemic. *Circulation.* 2020 May 19;141(20):e810-e816. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32216640.
 28. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1679-1681. doi:10.1056/NEJMp2003539.
 29. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, Chen Y, Han Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart.* 2020 Apr 30;heartjnl-2020-317056. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056. Epub ahead of print. PMID: 32354800; PMCID: PMC7211105.
 30. Katz JN, Sinha SS, Alviar CL, Dudzinski DM, Gage A, Brusca SB, Flanagan MC, Welch T, Geller BJ, Miller PE, Leonardi S, Bohula EA, Price S, Chaudhry SP, Metkus TS, O'Brien CG, Sionis A, Barnett CF, Jentzer JC, Solomon MA, Morrow DA, van Diepen S. Disruptive Modifications to Cardiac Critical Care Delivery During the Covid-19 Pandemic: An International Perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 14;S0735-1097(20)35002-6. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.029. Epub ahead of print. PMID: 32305402; PMCID: PMC7161519.
 31. Khan IH, Zahra SA, Zaim S, Harky A. At the heart of COVID-19. *J Card Surg.* 2020 May 5. doi: 10.1111/jocs.14596. Epub ahead of print. PMID: 32369872.
 32. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020 May;31(5):1003-1008. doi: 10.1111/jce.14479. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32270559; PMCID: PMC7262150.
 33. Kunal S, Gupta K, Sharma SM, Pathak V, Mittal S, Tarke C. Cardiovascular system and COVID-19: perspectives from a developing country. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 May 7;90(2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1305. PMID: 32380802.
 34. Ky B, Mann DL. COVID-19 Clinical Trials: A Primer for the Cardiovascular and Cardio-Oncology Communities. *JACC CardioOncol.* 2020 Apr 17. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.002. Epub ahead of print. PMID: 32313885; PMCID: PMC7164888.
 35. Ky B, Mann DL. COVID-19 Clinical Trials: A Primer for the Cardiovascular and Cardio-Oncology Communities. Version 2. *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Apr 16;5(5):501-17. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.04.003. Epub ahead of print. PMID: 32309679; PMCID: PMC7162643.
 36. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J.* 2020 May 3;226:29-44. doi: 10.1016/j.ahj.2020.04.025. Epub ahead of print. PMID: 32497913.
 37. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020 May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935.
 38. Li JW, Han TW, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen YD, Neal B. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Apr 16;S0033-0620(20)30080-3. doi: 10.1016/j.pcad.2020.04.008. Epub ahead of print. PMID: 32305557; PMCID: PMC7160645.
 39. Li X, Guan B, Su T, Liu W, Chen M, Bin Waleed K, Guan X, Gary T, Zhu Z. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2020 May 27;heartjnl-2020-317062. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317062. Epub ahead of print. PMID: 32461330.
 40. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 Apr 18;S0735-6757(20)30277-1. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. Epub ahead of print. PMID: 32317203; PMCID: PMC7165109.
 41. Ma L, Song K, Huang Y. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and Cardiovascular Complications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Apr 30;S1053-0770(20)30400-6. doi: 10.1053/j.jvca.2020.04.041. Epub ahead of print. PMID: 32451271; PMCID: PMC7192093.
 42. Masic I, Naser N, Zildzic M. Public Health Aspects of COVID-19 Infection with Focus on Cardiovascular Diseases. *Mater Sociomed.* 2020 Mar;32(1):71-76. doi: 10.5455/msm.2020.32.71-76. PMID: 32410896; PMCID: PMC7219724.
 43. Matsushita K, Marchandot B, Jesel L, Ohlmann P, Morel O. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review. *J Clin Med.* 2020 May 9;9(5):E1407. doi: 10.3390/jcm9051407. PMID: 32397558.

44. Mattioli AV, Ballerini Puviani M, Nasi M, Farinetti A. COVID-19 pandemic: the effects of quarantine on cardiovascular risk. *Eur J Clin Nutr*. 2020 May 5:1-4. doi: 10.1038/s41430-020-0646-z. Epub ahead of print. PMID: 32371988; PMCID: PMC7199203.
45. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J*. 2020 Apr 16. pii: ehaa314. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa314.
46. Moccia F, Gerbino A, Lionetti V, Miragoli M, Munaron LM, Pagliaro P, Pasqua T, Penna C, Rocca C, Samaja M, Angelone T. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *Geroscience*. 2020 May 20:1-29. doi: 10.1007/s11357-020-00198-w. Epub ahead of print. PMID: 32430627; PMCID: PMC7237344.
47. Mohamed Abdel Shafi A, Hewage S, Harky A. The impact of COVID-19 on the provision of cardiac surgical services. *J Card Surg*. 2020 May 17. doi: 10.1111/jocs.14631. Epub ahead of print. PMID: 32419218.
48. Navarro Estrada. The SAC in times of COVID. *Rev Argent Cardiol*. 2020;88:185-186. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v88.i2.17685>.
49. Pallarés Carratalá V, Górriz-Zambrano C, Morillas Ariño C, Llisterri Caro JL, Gorriz JL. COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos? [COVID-19 and cardiovascular and kidney disease: Where are we? Where are we going?]. *Semergen*. 2020 May 11:S1138-3593(20)30144-1. Spanish. doi: 10.1016/j.semerng.2020.05.005. Epub ahead of print. PMID: 32448633; PMCID: PMC7211659.
50. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev Med Interne*. 2020 May;41(5):308-318. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.04.004. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32334862; PMCID: PMC7164907.
51. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono PEJ, July J. Impact of Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases on Mortality and Severity of COVID-19 - Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 May 14;29(8):104949. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949. Epub ahead of print. PMID: 32410807; PMCID: PMC7221373.
52. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, Martín-Moreiras J, Rumoroso JR, López-Palop R, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on interventional cardiology activity in Spain. REC: interventional cardiology (English Edition), 2020. Doi:10.24875/RECICE.M20000123.
53. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 May 30:1-9. doi: 10.1007/s00431-020-03699-0. Epub ahead of print. PMID: 32474800; PMCID: PMC7261213.
54. Shaheen S, Awwad O, Shokry K, Abdel-Hamid M, El-Etriby A, Hasan-Ali H, Shawky I, Magdy A, Nasr G, Kabil H, Elhadidy A, Zaki M, Hegab A. Rapid guide to the management of cardiac patients during the COVID-19 pandemic in Egypt: "a position statement of the Egyptian Society of Cardiology". *Egypt Heart J*. 2020 May 27;72(1):30. doi: 10.1186/s43044-020-00061-5. PMID: 32462497; PMCID: PMC7251322.
55. Sociedad Argentina de Cardiología. Documento de posición Sociedad Argentina de Cardiología – Fundación Cardiológica Argentina: Enfermedad Cardiovascular en tiempos de COVID-19. <https://www.sac.org.ar/institucional/documento-de-posicion-sac-fca-enfermedad-cardiovascular-en-tiempos-de-covid-19/> (Accessed 17 May 2020).
56. Spitzer E, Ren B, Brugts JJ, Daemen J, McFadden E, Tijssen JG, Van Mieghem NM. Cardiovascular Clinical Trials in a Pandemic: Immediate Implications of Coronavirus Disease 2019. *Card Fail Rev*. 2020 May 1;6:e09. doi: 10.15420/cfr.2020.07. PMID: 32411396; PMCID: PMC7215493.
57. Tadic M, Cuspidi C, Mancina G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res*. 2020 May 13;158:104906. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104906. Epub ahead of print. PMID: 32405229; PMCID: PMC7217779.
58. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Apr;13(4):e006631. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.
59. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, Metra M. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail*. 2020 May 15. doi: 10.1002/ejhf.1871. Epub ahead of print. PMID: 32412156.
60. Wang Y, Roeber L, Tse G, Liu T. 2019-Novel Coronavirus-Related Acute Cardiac Injury Cannot Be Ignored. *Curr Atheroscler Rep*. 2020 May 7;22(3):14. doi: 10.1007/s11883-020-00842-y. PMID: 32415481; PMCID: PMC7225640.
61. Wilkinson I, Marmot M. Social determinants of health: the solid facts. 2nd edition. WHO, 2003.
62. Wood DA, Mahmud E, Thourani VH, Sathananthan J, Virani A, Poppas A, Harrington RA, Dearani JA, Swaminathan M, Russo AM, Blankstein R, Dorbala S, Carr J, Virani S, Gin K, Packard A, Dilsizian V, Légaré JF, Leipsic J, Webb JG, Krahn AD. Safe Reintroduction of Cardiovascular Services during the COVID-19 Pandemic: Guidance from North American Society Leadership. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 30:S0735-1097(20)35165-2. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.063. Epub ahead of print. PMID: 32380033; PMCID: PMC7198172.
63. Yahia F, Zakhama L, Ben Abdelaziz A. COVID-19 and Cardiovascular diseases. Scoping review study. *Tunis Med*. 2020 Apr;98(4):283-294. PMID: 32395790.
64. Zhao M, Wang M, Zhang J, Ye J, Xu Y, Wang Z, Ye D, Liu J, Wan J. Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110230. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110230. Epub 2020 May 13. PMID: 32428835; PMCID: PMC7218375.
65. Zhu H, Rhee JW, Cheng P, Waliyany S, Chang A, Witteles RM, Maecker H, Davis MM, Nguyen PK, Wu SM. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Apr 21;22(5):32. doi: 10.1007/s11886-020-01292-3. Erratum in: *Curr Cardiol Rep*. 2020 May 13;22(5):36. PMID: 32318865; PMCID: PMC7171437.

Naturaleza: Original article.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Psoriasis.

Recibido 08/06/2020

Aceptado 08/06/2020

Work productivity and quality of life in moderate-to-severe psoriasis in reference centers of Argentina.

Productividad laboral y calidad de vida en psoriasis moderada a severa en centros de referencia de Argentina

Nora Kogan¹, Paula Mariasch², Rosana C. Veira³, Trinidad Garibotto⁴, Jennifer Kreimer¹, Mariano Marini⁵,
María Laura Galimberti⁶, Juan Pedro Russo⁷, Gabriel Magariños⁸.

1 Servicio de Dermatología. Centro de Neurociencias, Investigación y Tratamiento (CENIT). Buenos Aires.
2 Clínica de la Piel, Neuquén.
3 Servicio de Dermatología. Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires.
4 Hospital Pediátrico del Niño Jesús. Córdoba.
5 Servicio de Dermatología. Sanatorio Güemes. Buenos Aires.
6 Hospital Italiano de Buenos Aires.
7 Servicio de Dermatología. Hospital San Martín. La Plata.
8 Psoriasis, Buenos Aires, Argentina.

Abstract

This study aimed to quantify work productivity (WP) and quality of life (QoL) impairment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Argentina.

Cross-sectional study with adult plaque psoriasis patients, first diagnosed with moderate-to-severe activity ≥ 6 months, by dermatologists. After informed consent, participants filled the dermatology life quality index (DLQI) and the WP and activity impairment questionnaire for psoriasis. Primary endpoint was the mean total WP impairment (TWPI); its association with DLQI or psoriasis area and severity index (PASI) was evaluated with Spearman correlation and with Kruskal-Wallis / Mann-Whitney tests ($\alpha=0.05$, two-tailed).

A total of 150 subjects were included, mean age 51.9 ± 14.7 years, 57% female and 67% employed. Mean time since first diagnosis of moderate to severe psoriasis was 15.4 ± 12.4 years. At enrolment, 39.3% were flaring, 37.3% had active disease but not flaring, and 23.3% no active disease. Regarding severity, 52% had mild, 8.7% moderate and 39.3% severe psoriasis. Most patients were receiving biological (44.7%) or systemic treatment (38.7%). DLQI > 10 was reported by 25% subjects. Mean TWPI was 17.4%; 36% subjects reported some WP loss, 22% absenteeism and 38% presenteeism. TWPI was positively correlated with DLQI ($r=0.65$) and PASI ($r=0.41$), and lower for subjects in remission vs. active not flaring vs. flaring (2.7% vs. 16.2% vs. 29.9%). PASI score and psoriasis activity was lower among patients receiving biologics. More than a quarter of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Argentina present impaired WP and QoL, associated with higher disease activity.

Key words: plaque psoriasis, quality of life, work productivity and activity impairment, disease activity.

Resumen

El objetivo de este estudio fue cuantificar el deterioro de la productividad laboral (WP) y la calidad de vida (QoL) de los pacientes con psoriasis en placa moderada-a-grave en Argentina.

Estudio transversal de pacientes adultos con psoriasis en placa, primer diagnóstico de actividad moderada-a-grave ≥ 6 meses, realizado por dermatólogos. Los pacientes completaron encuestas de índice de QoL dermatológica (DLQI), el cuestionario de WP y deterioro de la actividad. El objetivo primario fue el deterioro medio de la WP total (TWPI); su asociación con DLQI, el área de psoriasis y el índice de gravedad (PASI) fue evaluada con correlación de Spearman y pruebas de Kruskal-Wallis/Mann-Whitney ($\alpha=0.05$).

Se incluyeron 150 pacientes, edad promedio 51.9 ± 14.7 años, 57% mujeres y 67% empleados. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 15.4 ± 12.4 años. El 39.3% presentaba brotes dermatológicos, el 37.3% tenía actividad, sin brotes y el 23.3% estaba sin actividad. 52% tenía psoriasis leve y el 39.3% severa, según PASI. Recibían tratamientos biológicos (44.7%) y sistémicos (38.7%). 25% tenía DLQI > 10 . El TWPI fue 17.4%; 36% informó alguna pérdida de WP, 22% de ausentismo y 38% de presentismo. TWPI se correlacionó positivamente con DLQI ($r=0.65$) y PASI ($r=0.41$), y más bajo para los sujetos en remisión vs. activo sin brotes vs. brotes (2.7% vs. 16.2% vs. 29.9%). PASI y actividad de psoriasis fueron menores en los pacientes con tratamientos biológicos. Más de 25% de los pacientes con psoriasis moderada-a-grave en Argentina presentan WP y QoL deteriorados, asociados con una mayor actividad de la enfermedad.
Palabras clave: psoriasis en placa, calidad de vida, productividad laboral, actividad de la psoriasis.

Disclosure statement
Nora Kogan received research fees from AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis and Pfizer; speaker fees from AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Laboratorios Raffo, Novartis and Pfizer. Paula Mariasch received speaker fees from AbbVie, Novartis, Pfizer and Sanofi. Jennifer Kreimer received research fees from AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis and Pfizer. Rosana C. Veira received research fees from AbbVie, Janssen, Novartis and Pfizer; speaker fees from AbbVie, Janssen, Novartis and Pfizer. Trinidad Garibotto declares no conflict of interest. Mariano Marini received speaker fees from AbbVie and Novartis. María L. Galimberti received research fees from AbbVie, Eli Lilly, Janssen and Novartis. Juan P. Russo received speaker fees from AbbVie, Pfizer, Novartis, Sanofi and Loreal. Gabriel Magariños received research fees from AbbVie, Biogen, Eli Lilly, Janssen, Novartis and Pfizer; advisory board, research support, trainings, or lectures fees from AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer and Sanofi.

CORRESPONDENCE TO:

Nora Kogan
Centro de Neurociencias,
Investigación y Tratamiento (CENIT)
Junca 2222
1125 Buenos Aires, Argentina.
e-mail: nnkogan@yahoo.com.ar

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic inflammatory disease, with predominantly skin and joint manifestations, and with periods of exacerbation and remission^{1,2}. Plaque psoriasis is the most common form, characterized by well-delineated red, scaly plaques that vary in extent^{1,3}. It is estimated that psoriasis affects approximately 125 million people (2-3%) worldwide, and differences in the prevalence of psoriasis among ethnicity have been reported^{4,5}.

The quality of life (QoL) of people living with psoriasis is frequently compromised across several dimensions. Physical symptoms significantly affect daily activities, with patients often presenting mild to severe itching and painful skin. Furthermore, psoriasis has also psychological and social impact, since it may lead to stigmatization, stress, depression, poor self-esteem, and social inhibition among other problems^{6,7}. Psoriasis may also cause occupational disability, workplace discrimination and loss of work productivity^{8,9}.

Data about the epidemiology and disease burden of psoriasis is scarce in South America^{5,10}. There are some published studies but most are single-centred and with small sample sizes¹¹⁻¹⁶. In Argentina, there is little information about the incidence and prevalence of psoriasis, although a 1.13±0.18% prevalence was estimated in 2009¹⁷.

When considering QoL of patients with psoriasis, a multi-centre study of the epidemiological and clinical profile of patients with psoriasis from several Latin American (LA) countries, observed that 57.7% of the patients reported their QoL to be moderately to significantly altered¹⁸. A cross-sectional single centre study from Chile, with 153 patients (110 with plaque psoriasis), has reported a mean Dermatology Life Quality Index (DLQI) of 14 (i.e., "very large impact"). In this study, male sex, young age onset, having a newly diagnosed disease, facial involvement and widespread disease were associated with higher impact on QoL¹¹.

The aim of this study was to quantify productivity and activity impairment experienced by patients with moderate to severe plaque psoriasis in Argentina. In addition, the association between work productivity impairment and quality of life, disease activity, treatment and other clinical and demographic variables was also evaluated.

MATERIALS AND METHODS

This was a non-interventional, cross-sectional study conducted in eight Dermatology reference centres in Argentina. The study was approved by the centres' ethics committees and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the Good Pharmacoepidemiology Practices. All participants provided their written informed consent.

The study population consisted of patients aged ≥ 18 years diagnosed with moderate or severe plaque psoriasis for at least 6 months and were followed by a dermatologist for at least 6 months. Moderate to Severe plaque psoriasis was defined as presenting with at least one of the following criteria: body surface area (BSA) ≥ 3 or Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 7 or DLQI ≥ 5 at enrolment or DLQI ≥ 5 in the prior 6 months, and/or taking systemic therapy or undergoing phototherapy at enrolment. Exclusion criteria included other types of psoriasis, inability to complete questionnaire, previous clinical trial enrolment in the last 12 months, and relatives of investigational team. Subjects were included irrespective of their treatment status¹⁹⁻²¹.

Between January and September 2017, eligible patients were consecutively enrolled during routine medical appointments. After informed consent, subjects were asked to complete a self-administered questionnaire to assess health-related QoL, productivity at work and activity impairment and other patient-related variables.

Work impairment was assessed with the Argentinian version of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire for Psoriasis (WPAI:PSO)^{22,23}, which includes: absenteeism (work time missed), presenteeism (impairment at work), work productivity loss (total work productivity impairment [TWPI]), and total activity impairment. The primary endpoint, mean TWPI, was defined as the mean of subjects' total percentage of work impairment (including absenteeism and presenteeism) associated with psoriasis. TWPI was also presented as binary variable: some TWPI = percent of work productivity loss was higher than 0; none = percent of work productivity loss was 0.

DLQI is a health-related QoL tool, which collects patient-reported symptoms, emotions, and limitations on daily activities, caused by the dermatological disease. The DLQI ranges from 0 to 30, where a lower score denotes better QoL^{24,25}. Categorical DLQI scores have also been proposed²³.

Psoriasis severity was assessed with the PASI, a composite score that assess both the extent of BSA involvement and the severity of the psoriatic lesions by body segment. PASI score ranges from 0 to 72, with higher scores indicating greater psoriasis severity. Moderate psoriasis was defined as BSA between 3 and 10 or PASI 7-10 or DLQI 5-10. Severe psoriasis was defined as a score >10 in at least one of the three instruments²⁶.

The physician global assessment (PGA) is a qualitative measure of psoriasis severity, in which the investigator assigns a single estimate of the patients' overall severity of disease. The PGA, commonly used in clinical trials, has evolved over time²⁷. In this study, we used the six point scale: clear, minimal, mild, moderate, severe, and very severe psoriasis^{2,23}.

Other study variables were collected from medical records, including information about psoriasis treatment and health-care resource utilization during previous year.

Assuming a standard deviation of 25.4% (based on the average of the baseline results from the PRISTINE trial²⁸), and a 95% confidence interval (CI), a sample size of at least 150 patients would enable to estimate a population mean TWPI within a margin of error of ± 4.1 units, which corresponds to 15% of the mean TWPI observed in the PRISTINE trial (27.1%).

Spearman rank order correlations were used to evaluate the association between WPAI and DLQI or PASI score. To assess the relationship between WPAI and categorical PASI scores (mild, moderate, severe) or disease activity, ANOVA test or the non-parametric Kruskal-Wallis test and post-hoc analysis with the non-parametric Mann-Whitney test were conducted.

Differences in the demographic and clinical variables between TWPI groups (patients with some TWPI vs. none TWPI) were tested with Chi-Square test or Fisher Exact test (categorical variables) or through t-test for independent samples or the Mann-Whitney non-parametric test (quantitative variables). The associations between TWPI score and affected areas were evaluated with the Mann-Whitney test.

All statistical tests were 2-tailed and assumed a significance level of 5%. Statistical analysis was performed with SAS® (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary).

RESULTS

A total of 150 subjects were enrolled: 89 from Buenos Aires, 24 from Mendoza, 23 from Neuquén and 14 from Córdoba. Subjects had a mean age of 51.9, 56.7% were male and 65.3% were Caucasian (Table 1). Almost half (50.6%) attended higher education, and 43.3% were employed full-time. Among subjects that were not employed full-time ($n=80$), 18.8% considered that psoriasis was the reason for that current professional situation. About 65% of patients had, at least, one comorbidity, the most frequent being hypertension (29.3%), diabetes (17.3%) and obesity (11.3%) (with a proportion ≥ 10). Ten percent of the subjects had at least one condition other than psoriasis, the most frequent being basal cell carcinoma (1.3%), rosacea (1.3%) and vitiligo (1.3%).

At enrolment, 39.3% subjects presented with active disease and flaring, 37.3% with active disease but not flaring and 23.3% had no active disease (Table 2). Based on the BSA score, 39.3% of subjects had severe psoriasis and 26.0% moderate psoriasis. Most patients (52.0%) presented with mild psoriasis (PASI ≤ 7), 8.7% moderate psoriasis (PASI 7–10) and 39.3% severe psoriasis (PASI > 10). According to PGA scores, 43 (28.7%) had moderate disease and 34 (22.7%) severe or very severe disease (Table 2).

A total of 130 (86.7%) subjects had at least one active or flaring body area affected due to psoriasis (Table S1). The most common affected body locations were the legs (66.7%), followed by the elbows (56.7%), scalp (52.0%), back (49.3%), arm/forearm (43.3%), and lumbar region (40.7%). Regarding the psoriasis-related symptoms, 85.3% subjects reported at least one symptom, with 44.7% reporting more than two symptoms (Table 2). The most common symptoms were scaling (62.0%), itching (59.3%), dry skin (47.3%), and skin redness (32.0%).

During the year before enrolment, 66.7% subjects experienced exacerbation episodes and 2.7% were hospitalized. The median duration of hospitalizations was 11.5 days, range: 7 – 20 days. Almost all subjects (98.0%) were seen by dermatologists during the last year, with a number of visits varying from 1 to 24; 5.3% used the emergency unit due to psoriasis. At the time of clinical assessment visit, 92.0% had ongoing psoriasis treatment. Most patients (44.7%) were receiving biological therapy, followed by other systemic treatment (38.7%), topical treatment (35.3%), phototherapy (17.3%) and other therapies (6.0%). The proportion of patients with severe psoriasis was lower among those receiving biologics (Fig. 1).

When considering the week before enrolment, the mean general health visual analogue score (VAS) score was 6.2 cm, with 18.2% subjects reporting a general health VAS score of 9–10 cm. With regards to how patients perceived the impact of psoriasis in their life, the mean VAS score was 5.7 cm, with 23.6% subjects reporting 9–10 cm.

Among employed subjects with primary endpoint assessed ($n=83$), the mean percent TWPI was 17.4%, absenteeism was 4.3%, and presenteeism was 16.8% ($n=88$) – Table 3. When considering all subjects, the mean percent activity impairment was 21.9%. Having some TWPI was not statistically associated with main sociodemographic characteristics and risk factors (Table 1). In line with the results described above, having some TWPI was associated with higher disease activity, higher PASI score, higher BSA% and higher PGA score (Table 2). TWPI was statistically significant higher in subjects with skin involvement of scalp, face, thorax, back, arm/forearm, hands (palms), lumbar region and legs (Table S1).

A statistically significant positive correlation between WPAI scores and disease severity was observed, with presenteeism ($r_s=0.40$) and activity impairment ($r_s=0.50$) increasing with PASI (higher severity) ($p<0.0001$) (Table S2). In addition, all WPAI scores – absenteeism ($p=0.020$), presenteeism ($p<0.001$), work productivity loss ($p=0.001$) and activity impairment ($p<0.0001$) – showed a statistically significant increase across severity categories (Fig. 2). When comparing WPAI scores with disease status at enrolment, absenteeism ($p=0.013$), presenteeism ($p<0.001$), work productivity loss ($p=0.001$) and activity impairment ($p<0.001$) increased with disease activity according to PASI. When assessing associations of subjects with specific co-morbidities to WPAI scores,

only those with hypertension had a statistically significant higher percent of worktime missed when compared to subjects without that comorbidity. Subjects with hypertension had a statistically significantly higher percent of work time missed when compared to subjects without this condition (mean±SD: 10.9±22.5%vs 2.1±6.3%, p=0.0213).

A total of 21 (14.0%) subjects were out on sick leave or were not working due to psoriasis or any of its complications during the previous year. The median number of days absent due to the previous reasons was 28.0 days (range: 2 – 365 days) with 47.6% subjects reporting more than 30 days of absence.

The assessment of health related QoL by the DLQI resulted in a mean score of 6.2. For 36.0% subjects, psoriasis had no effect at all on subject's life; 24.7% reported a small effect, 14.7% a moderate effect, and 24.7% a very large (18.0%) or extremely large (6.7%) effect on their life. Based on DLQI, 60.7% presented mild psoriasis, 14.7% moderate psoriasis and 24.7% severe psoriasis (Table 3). In addition, a statistically significant difference was observed in DLQI score regarding the disease severity, as assessed by PASI score (Table 3). Patients with mild psoriasis presented a lower DLQI mean score than patients with moderate (p<0.0001) or severe psoriasis (p<0.0001). DLQI mean score was also statistically significant higher for patients with active disease and flaring vs. active disease but not flaring (p<0.0001) or with no active disease (p<0.0001).

A positive correlation between all WPAI scores and DLQI score was observed, with absenteeism (rs=0.53), presenteeism (rs=0.67), TWPI (rs=0.65) and activity impairment (rs=0.70) increasing with DLQI (p<0.0001) (Table S2).

Subjects treated with biologics had a statistically significant lower percent of activity impairment (17.1 vs. 25.3) and median DLQI score (2.0 vs. 5.0) than those not treated with biologics (Table 4). The biologic group had also a statistically significant higher proportion of subjects for whom psoriasis did not affect their health related QoL (category 0-1: 49.3% vs. 23.0%, p=0.03).

DISCUSSION

This non-interventional study aimed to provide insight about the burden of moderate to severe psoriasis, concerning the work productivity loss, experienced by psoriasis patients in Argentina.

To the best of our knowledge, this is the first study focusing on health-related QoL and WP in chronic plaque psoriasis in Argentina, although a prospective registry is being conducted in Canada and LA (Argentina included) ²⁹. Our study involved reference institutions in the management of psoriasis in Argentina. Our findings are in line with other studies across different world regions.

In a French study (n=590), averages were similar: 22.5% and 10.7% reported some daily activity and work impairment, respectively ²¹. Another study from Finland (n=5604) showed that 17.2% of the patients reported absenteeism and 26.1% presenteeism ³⁰. In Japan, Hayashi et al. (n=213) reported a mean total work productivity loss of 27.2% and total activity impairment was 35.9% ³¹. In the US, Pearce et al. (n=30) have estimated a 23.7% of total activity impairment and 15.5% work productivity loss ⁷. More recently, Schaefer et al. (n=200) estimated similar features, with 15.6% activity impairment and 14.2% work impairment ²⁰. Another US study (n=179) have also reported that about 65% patients with moderate to severe psoriasis had some work productivity loss and 72% some activity impairment ¹⁹. WP-related data is scarce in South American countries. A nationwide survey (n=210) in Brazil found 21.6% and 21.8% of work and activity impairment, respectively, among psoriasis patients ³². One multinational study reported an overall work impairment of 26.6% (n=3821) for the total study sample and of 28.1% (n=497) and 31.3% (n=248) for the Brazilian and Mexican subgroups ³³. Hence, psoriasis does significantly impact work productivity and daily activities, irrespective of differences in the working and health care organization at each country that can influence these findings.

We found that work impairment was significant lower for subjects with mild disease vs. severe disease, and for subjects in remission when compared to subjects with active disease and flaring. Subjects with some work productivity loss had a significant higher proportion of affected areas and BSA, more psoriasis symptoms, and a higher PASI score. Most studies have described a significant association between work impairment and disease severity ^{20,21,23,34}. For instance, Korman et al. showed that work productivity loss increased with disease activity levels (remission vs. active not flaring vs. active and flaring: 5.94 vs. 14.83 vs. 26.86) ³⁵. Schaefer et al. also described the increased absenteeism, presenteeism, overall work impairment and total activity impairment among patients with higher PASI scores (>20) ²⁰.

A statistically significant positive correlation between all WPAI scores and DLQI score was observed. Others have also observed that patients with higher impairment on QoL showed significantly higher loss of work productivity: 20.1% among patients with DLQI >10 vs. 4.2% among patients within DLQI ≤10 ²¹. In addition, we have observed that about a quarter of patients had their life very or extremely affected by psoriasis. Expectedly, subjects with mild psoriasis (from which most were under systemic or biologic treatment) had a statistically significant lower DLQI score than subjects with moderate psoriasis and severe psoriasis. Nevertheless, our DLQI mean (6.2) was inferior than reported in other LA countries, such as 14 in Chile ³⁶. In agreement with literature, DLQI and PASI showed a significant moderate correlation, with a coefficient of 0.65, similar to a study in Peru ³⁶.

Patients with psoriasis have an increased prevalence of comorbid conditions including cardiovascular disease, metabolic syndrome, obesity and psoriatic arthritis³³. Hypertension, dyslipidaemia and obesity were the most common comorbidities in our sample, in concordance with other studies in LA^{36,37}. In addition, we observed that absenteeism was higher among patients with hypertension. Griffiths et al. found that psoriasis patients with cardiovascular disease had a statistically significant worsening of QoL and of the overall work impairment, when compared to psoriasis patients without these comorbidities³³. Future studies should investigate how the existence of comorbidities can affect the success of psoriasis management.

Most of the subjects under biological treatments had mild disease activity, showing the efficacy of this therapy while subjects who were treated with topicals presented more disease activity. Even subjects with severe psoriasis were mainly receiving topical treatments, followed by systemic therapy, suggesting the existence of under treatment and the need to implement more aggressive therapeutic options. In fact, several randomized clinical trials have described the improvement of work productivity and QoL with the use of biologics²³. The finding that subjects treated with biologics had a lower activity impairment and better QoL, are also supportive of the additional value of biological treatment, when considering our real-world data.

This study has some limitations. Although reference institutions were included in the study, these centres just cover a very small percentage of the Argentinean population with chronic plaque psoriasis. Therefore, one should be cautious when generalising the results. In addition, the selection of patients with a previous diagnosis of moderate to severe psoriasis, at hospital setting, could overestimate

the prevalence of more severe and active cases. This fact should also be considered when generalizing results to all psoriasis patients (irrespective of previous diagnosis). The cross-sectional design does not allow to establish causality between work productivity and most of the independent variables, like ongoing treatment at Day 1, since temporality and the impact of changes of disease severity were not assessed. Nevertheless, the identification of statistically significant associations supports research hypothesis for future longitudinal studies. Some have suggested that the WPAI score may lack sensitivity to detect differences between patient subgroups³³. Even so, our study results are aligned with literature, suggesting that this problem was minimized in our study.

In conclusion, our findings support that psoriasis is responsible for work impairment and reduced QoL among patients with chronic plaque psoriasis in Argentina. We found that work productivity and activity is negatively affected by impaired quality of life. These findings are particularly relevant among patients with more severe or active disease. The use of more effective treatments may contribute to improve this situation.

Acknowledgements:

The authors wish to thank the participants and study team, and to Soledad Suarez Ordoñez and Diego Kanevsky (AbbVie SA) for the study overview. The authors also acknowledge Eurotrials now part of CTI Clinical Trial and Consulting Services, for the statistical analysis (Mariana Aparicio, MSc) and medical writing services (Milene Fernandes, PharmD MSc). AbbVie provided funding for statistical and medical writing services. The design, study conduct, and financial support for the study were provided by AbbVie. AbbVie participated in the interpretation of data, review, and approval of the publication.

Table 1. Sociodemographic characteristics and risk factors of the study population and by employed patients with vs. without work productivity loss

	Total (n=150)	Employed patients (n=83) ⁽¹⁾		p-value ⁽²⁾
		Some work productivity loss ⁽⁵⁾ (n=30)	No work productivity loss (n=53)	
Age (years), mean ± SD	51.9 ± 14.7	46.8 ± 11.3	50.8 ± 12.7	0.15 ^{a)}
Male sex, n (%)	85 (56.7)	20 (66.7)	34 (64.2)	0.82
Caucasian, n (%)	98 (65.3)	18 (60.0)	40 (75.5)	0.18
Education level, n (%) ⁽³⁾				0.54
Primary school	25 (16.6)	5 (16.7)	6 (11.3)	
Secondary school	49 (32.7)	7 (23.3)	18 (16.0)	
Higher education	76 (50.6)	18 (60.0)	29 (54.7)	
BMI ≥30 kg/m ² (obesity), n (%)	59 (39.3)	10 (33.3)	22 (41.5)	0.46
Waist circumference (cm), mean ± SD	96.4 ± 18.2	93.2 ± 17.6	97.2 ± 15.5	0.29 ^{a)}
Current smoker, n (%)	28 (18.7)	7 (23.3)	11 (20.8)	0.78
Moderate alcohol consumption, n (%)	86 (57.3)	18 (60.0)	37 (69.8)	0.36
Any other dermatologic condition, n (%)	15 (10.0)	7 (23.3)	2 (2.4)	0.010 ^{b)}
Any comorbidity, n (%)	98 (65.3)	19 (63.3)	34 (64.2)	0.94
Family history of psoriasis, n (%)	67 (44.7)	16 (53.3)	26 (54.2)	0.94
Current professional situation, n (%)				
Employed, full-time	65 (43.3)	18 (60.0)	38 (71.7)	0.54
Employed, part-time	33 (22.0)	11 (36.7)	14 (26.4)	
Employed, temporary illness	3 (2.0)	1 (3.3)	1 (1.9)	
Unemployed	6 (4.0)	--	--	
Retired	28 (18.7)	--	--	
Student	5 (3.3)	--	--	
Other	10 (6.7)	--	--	
If not employed full-time ⁽⁴⁾				
Due to psoriasis, n (%)	15 (18.8)	--	--	
Any unemployment compensation / disability allowance, n (%)	6 (7.5)	--	--	
Any private medical insurance, n (%)	129 (86.0)	--	--	
Any support because of psoriasis, n (%)	53 (35.3)	8 (26.7)	18 (34.0)	0.49
Member of a patient association, n (%)	17 (11.3)	4 (13.3)	4 (7.5)	0.39

n: number of subjects; SD: standard deviation; BMI, body mass index

Note: Some work productivity loss defined as TWPI >0%.

(1) A total of 18 employed patients had missing TWPI.

(2) all p-values from Chi-square test, except a) T-test and b) Fisher Exact test.

(3) Highest level attended.

(4) Excluded employed full-time (n=65) + Student subjects (n=5).

(5) TWPI was presented as binary variable: some TWPI = percent of work productivity loss was higher than 0; none= percent of work productivity loss was 0.

TABLE 2.- Psoriasis characteristics of the study population and by employed patients with vs. without work productivity loss

	Total (n=150)	Employed patients (n=83) ⁽¹⁾		p-value ⁽²⁾
		Some work productivity loss (n=30)	No work productivity loss (n=53)	
Time since psoriasis diagnosis (years), mean ± SD	21.8 ± 13.4	19.7 ± 11.0	24.2 ± 12.8	0.11 ^{a)}
Time since moderate to severe psoriasis diagnosis (years), mean ± SD	15.4 ± 12.4	13.7 ± 10.9	17.8 ± 12.5	0.14 ^{a)}
Status of psoriasis at enrolment, n (%)				
Active disease and flaring	59 (39.3)	18 (60.0)	12 (22.6)	0.001
Active disease but not flaring	56 (37.3)	9 (30.0)	21 (39.6)	
No active disease in the last 3 months	35 (23.3)	3 (10.0)	20 (37.7)	
PASI score, median [Q1-Q3]	6.1 [2.0-14.0]	10.5 [4.4-15.0]	3.1 [0.0-5.8]	<0.001 ^{c)}
PASI score, n (%)				
≤7 (Mild psoriasis)	78 (52.0)	10 (33.3)	40 (75.5)	<0.001
7 to 10 (Moderate psoriasis)	13 (8.7)	5 (16.7)	3 (5.7)	
>10 (Severe psoriasis)	59 (39.3)	15 (50.0)	10 (18.9)	
Any affected area, n (%)	130 (86.7)	30 (100.0)	41 (77.4)	0.003 ^{b)}
More than 4 affected areas, n (%)	78 (52.0)	21 (70.0)	18 (34.0)	<0.001
BSA (%), median [Q1-Q3]	7.0 [1.0-19.0]	12.5 [5.0-19.0]	3.0 [0.0-7.0]	<0.001 ^{c)}
BSA (%), n (%)				
≤3% (Mild psoriasis)	52 (34.7)	3 (10.0)	29 (54.7)	<0.001
3% to 10% (Moderate psoriasis)	39 (26.0)	11 (36.7)	15 (28.3)	
>10% (Severe psoriasis)	59 (39.3)	16 (53.3)	9 (17.0)	
Physician's Global Assessment, n (%)				
0. Clear / 1. Almost clear	46 (30.7)	5 (16.7)	24 (45.3)	0.02
2. Mild disease	27 (18.0)	5 (16.7)	10 (18.9)	
3. Moderate disease	43 (28.7)	10 (33.3)	13 (24.5)	
4. Severe disease / 5. Very severe disease	34 (22.7)	10 (33.3)	6 (11.3)	
Any psoriasis symptom, n (%)	128 (85.3)	30 (100.0)	37 (69.8)	0.001
More than 2 psoriasis symptoms, n (%)	67 (44.7)	14 (46.7)	16 (30.2)	0.13
Any exacerbation during last year, n (%)	100 (66.7)	23 (76.7)	30 (56.6)	0.07
Any hospitalization during last year, n (%)	4 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Any psoriasis treatment, n (%)	145 (96.7)	28 (93.3)	52 (98.1)	0.26
Treatment with biologics, n (%)	71 (47.3)	13 (46.4)	29 (55.8)	0.43

n: number of subjects; SD: standard-deviation; Q1: first quartile; Q3: third quartile; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; BSA: body surface area

Note: Some work productivity loss defined as TWPI >0%.

(1) A total of 18 employed patients had missing TWPI.

(2) all p-values from Chi-square test, except a) T-test, b) Fisher Exact test and c) Mann-Whitney test.

TABLE 3. Work productivity and activity impairment and quality of life in the study population

	Total (n=150)
Work time missed – Absenteeism (%) [n=83] (1)	
mean ± SD	4.3 ± 13.0
median [Q1-Q3]	0.0 [0.0-0.0]
Some work time missed, n (%)	18 (21.7)
Impairment while working – Presenteeism (%) [n=88] (1)	
mean ± SD	16.8 ± 27.6
median [Q1-Q3]	0.0 [0.0-30.0]
Some impairment while working, n (%)	33 (37.5)
TWPI – Work productivity loss (%) [n=83] (1)	
mean ± SD	17.4 ± 28.4
median [Q1-Q3]	0.0 [0.0-30.0]
Some work productivity loss, n (%)	30 (36.1)
Activity Impairment (%) [n=149]	
mean ± SD	21.9 ± 31.6
median [Q1-Q3]	0.0 [0.0-40.0]
Some activity impairment, n (%)	68 (45.6)
DLQI score [n=150]	
mean ± SD	6.2 ± 7.0
median [Q1-Q3]	4.0 [1.0-10.0]
DLQI categories, n (%)	
0-1: No effect at all on subject's life	54 (36.0)
2-5: Small effect on subject's life	37 (24.7)
6-10: Moderate effect on subject's life	22 (14.7)
11-20: Very large effect on subject's life	27 (18.0)
21-30: Extremely large effect on subject's life	10 (6.7)
Psoriasis severity according to DLQI	
≤5 (Mild psoriasis)	91 (60.7)
5 to 10 (Moderate psoriasis)	22 (14.7)
>10 (Severe psoriasis)	37 (24.7)
DLQI score according to PASI	
≤7 (Mild psoriasis), n=78	
mean ± SD	2.3 ± 3.69 (2)
7 to 10 (Moderate psoriasis), n=13	
mean ± SD	10.4 ± 6.1 (2)
>10 (Severe psoriasis), n=59	
mean ± SD	10.4 ± 7.67 (2)
DLQI score according to psoriasis status	
Active disease and flaring	
mean ± SD	10.7 ± 7.73 (2)
Active disease but not flaring	
mean ± SD	4.9 ± 5.21 (2)
No active disease in the last 3 months	
mean ± SD	0.8 ± 1.37 (2)

TABLE 4. WPAI and DLQI by type of treatment (biologic vs. no biologic treatment)

	Type of treatment (1)		p-value (2)
	Biologic (n=71)	Non-Biologic (n=74)	
Work time missed – Absenteeism (%) [n=80] (3)			0.97
mean ± SD	4.7 ± 16.3	3.6 ± 8.1	
median [Q1-Q3]	0.0 [0.0-0.0]	0.0 [0.0-0.0]	
Impairment while working – Presenteeism (%) [n=86] (3)			0.15
mean ± SD	10.9 ± 20.0	21.2 ± 31.3	
median [Q1-Q3]	0.0 [0.0-20.0]	0.0 [0.0-30.0]	
TWPI – Work productivity loss (%) [n=80] (3)			0.32
mean ± SD	13.0 ± 23.9	20.5 ± 30.4	
median [Q1-Q3]	0.0 [0.0-22.6]	0.0 [0.0-33.7]	
Activity Impairment (%) [n=144]			0.05
mean ± SD	17.1 ± 29.2	25.3 ± 32.5	
median [Q1-Q3]	0.0 [0.0-30.0]	10.0 [0.0-60.0]	
DLQI score [n=145]			0.005
mean ± SD	5.0 ± 6.9	7.4 ± 7.0	
median [Q1-Q3]	2.0 [0.0-6.0]	5.0 [2.0-12.0]	
DLQI categories, n (%)			0.03 a)
0-1: No effect at all on subject's life	35 (49.3)	17 (23.0)	
2-5: Small effect on subject's life	15 (21.1)	22 (29.7)	
6-10: Moderate effect on subject's life	8 (11.3)	13 (17.6)	
11-20: Very large effect on subject's life	9 (12.7)	16 (21.6)	
21-30: Extremely large effect on subject's life	4 (5.6)	6 (8.1)	
Psoriasis severity according to DLQI			0.09 a)
≤5 (Mild psoriasis)	50 (70.4)	39 (52.7)	
5 to 10 (Moderate psoriasis)	8 (11.3)	13 (17.6)	
>10 (Severe psoriasis)	13 (18.3)	22 (29.7)	

n: number of subjects; SD: standard deviation; Q1: first quartile; Q3: third quartile; TWPI: total work productivity impairment; DLQI: Dermatology Life Quality Index

(1) Biologic group include subjects with at least one past or ongoing biologic treatment (missing data =5).

(2) all p-values from Mann-Whitney test, except a) Chi-square test.

(3) Estimated only for employed patients (n=101).

n: number of subjects; SD: standard deviation; Q1: first quartile; Q3: third quartile; TWPI: total work productivity impairment; DLQI: Dermatology Life Quality Index

(1) Estimated only for employed patients (n=101)

(2) p<0.0001

TABLE S1. Work productivity loss by affected area

Affected area	% total population (n=150)	Work productivity loss (n=83)			
		n	Mean \pm SD	Median [Q1-Q3]	p-value
Any area	86.7				
Yes		71	20.4 \pm 29.7	0.0 [0.0-33.7]	0.007
No		12	0.0 \pm 0.0	0.0 [0.0-0.0]	
Scalp	52.0				
Yes		45	24.0 \pm 31.7	0.0 [0.0-41.7]	0.01
No		38	9.6 \pm 21.7	0.0 [0.0-0.0]	
Face	8.0				
Yes		5	50.1 \pm 36.1	47.5 [41.7-61.1]	0.01
No		78	15.3 \pm 26.8	0.0 [0.0-22.6]	
Neck/Nape	11.3				
Yes		8	33.3 \pm 33.9	29.5 [0.0-64.6]	0.08
No		75	15.7 \pm 27.4	0.0 [0.0-24.2]	
Thorax (chest)	36.7				
Yes		28	30.2 \pm 31.4	21.0 [0.0-58.6]	<0.001
No		55	10.9 \pm 24.5	0.0 [0.0-0.0]	
Back	49.3				
Yes		38	23.8 \pm 28.6	15.7 [0.0-41.7]	0.009
No		45	12.0 \pm 27.4	0.0 [0.0-0.0]	
Arm/forearm	43.3				
Yes		35	25.7 \pm 30.6	11.4 [0.0-47.5]	0.010
No		48	11.3 \pm 25.3	0.0 [0.0-5.0]	
Elbows	56.7				
Yes		50	20.4 \pm 29.8	0.0 [0.0-30.0]	0.12
No		33	12.9 \pm 25.8	0.0 [0.0-0.0]	
Hands (palms)	8.0				
Yes		78	15.6 \pm 27.7	0.0 [0.0-22.6]	0.02
No		5	45.1 \pm 26.8	57.1 [41.7-61.1]	
Hands (back)	19.3				
Yes		10	14.3 \pm 23.7	0.0 [0.0-40.0]	0.72
No		73	17.8 \pm 29.1	0.0 [0.0-25.9]	
Nails	25.3				
Yes		19	24.1 \pm 31.4	0.0 [0.0-57.1]	0.23
No		64	15.4 \pm 27.4	0.0 [0.0-23.4]	
Lumbar region	40.7				
Yes		31	23.3 \pm 28.1	11.4 [0.0-44.2]	0.04
No		52	13.9 \pm 28.2	0.0 [0.0-15.0]	
Genitals	4.7				
Yes		1	0.0	0.0 [0.0-0.0]	0.47
No		82	17.6 \pm 28.5	0.0 [0.0-30.0]	
Pubis	10.0				
Yes		5	39.2 \pm 36.6	57.1 [0.0-61.1]	0.130
No		78	16.0 \pm 27.5	0.0 [0.0-24.2]	
Legs	66.7				
Yes		57	21.2 \pm 29.9	0.0 [0.0-40.0]	0.03
No		26	9.1 \pm 23.2	0.0 [0.0-0.0]	
Knees	37.3				
Yes		26	19.0 \pm 23.5	0.0 [0.0-33.7]	0.29
No		57	16.7 \pm 30.5	0.0 [0.0-20.0]	
Feet (soles)	6.7				
Yes		3	29.7 \pm 25.9	41.7 [0.0-47.5]	0.27
No		80	16.9 \pm 28.5	0.0 [0.0-25.1]	
Feet (top)	14.7				
Yes		8	21.5 \pm 26.1	11.3 [0.0-40.9]	0.44
No		75	17.0 \pm 28.7	0.0 [0.0-25.9]	

n: number of subjects; SD: standard deviation; Q1: first quartile; Q3: third quartile

TABLE S2. Correlation between WPAI, DLQI and PASI in the study population

	n	rs coefficient	95% CI	p-value
WPAI Scores vs. DLQI score				
Absenteeism score vs DLQI score	83	0.53	[0.36;0.67]	<0.001
Presenteeism score vs DLQI score	88	0.67	[0.54;0.77]	<0.001
Work productivity loss score vs DLQI score	83	0.65	[0.50;0.76]	<0.001
Activity Impairment score vs DLQI score	149	0.70	[0.61;0.78]	<0.001
WPAI Scores vs. PASI score				
Absenteeism score vs PASI score	83	0.32	[0.11;0.50]	<0.001
Presenteeism score vs PASI score	88	0.40	[0.21;0.57]	<0.001
Work productivity loss score vs PASI score	83	0.41	[0.22;0.58]	<0.001
Activity Impairment score vs PASI score	149	0.50	[0.37;0.62]	<0.001
DLQI Score vs. PASI score	150	0.65	[0.54;0.73]	<0.001

n: number of subjects; rs, Spearman correlation coefficient.; 95% CI, 95%: confidence interval for rs.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index score; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

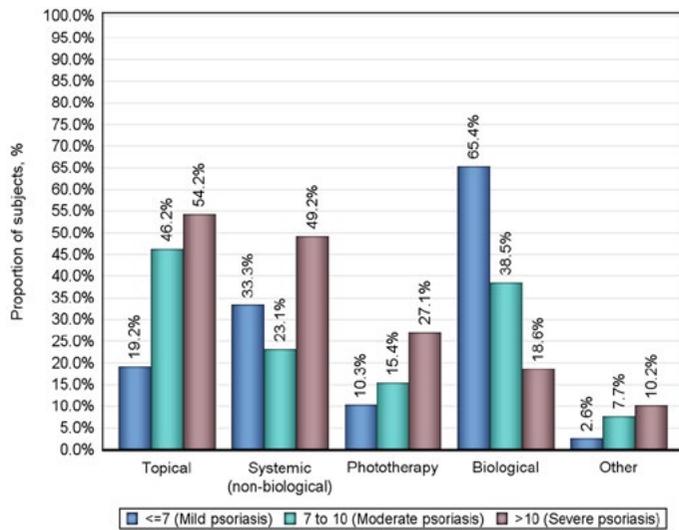


Fig. 1. Disease severity (PASI categories) at enrolment, according to ongoing treatment

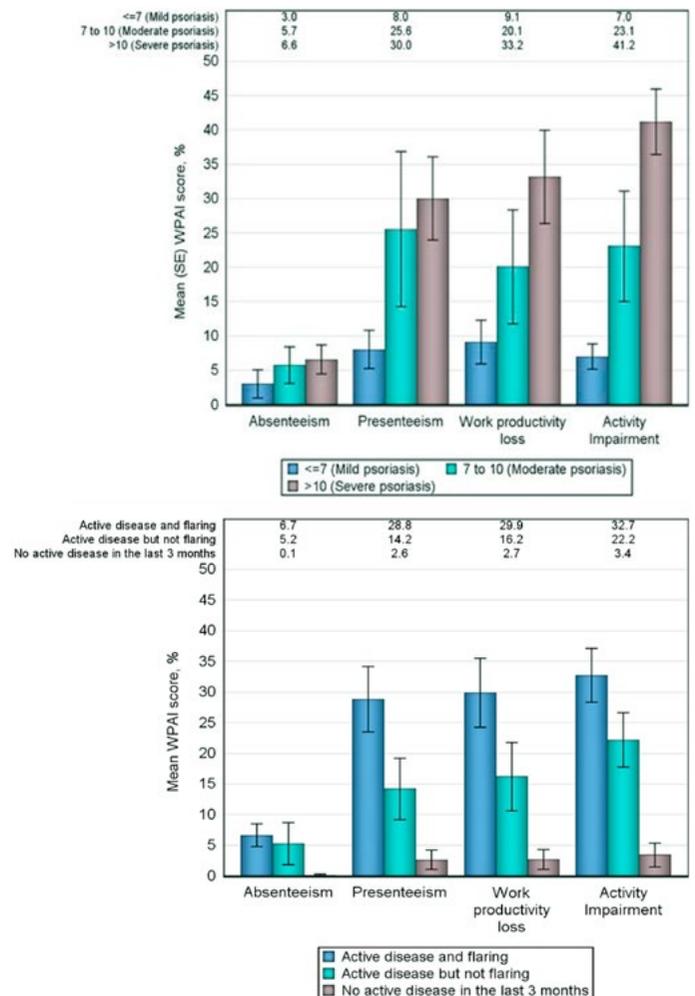


Fig. 2. Mean impairment percentage according to PASI categories (on top) and disease activity status (below) at enrolment.

REFERENCES

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Psoriasis: assessment and management. , 2012URL <http://nice.org.uk/guidance/cg153> [accessed on 8 February 2019].
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:826–50.
- Papp K, Gulliver W, Lynde C, et al. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg* 2011; 15:210–9.
- Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:512–6.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133:377–85.
- Eghlileb AM, Davies EEG, Finlay AY. Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners. *Br J Dermatol* 2007; 156:1245–50.
- Pearce DJ, Singh S, Balkrishnan R, et al. The negative impact of psoriasis on the workplace. *J Dermatolog Treat* 2006; 17:24–8.
- Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, et al. The Psychosocial Burden of Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:383–92.
- Ayala F, Sampogna F, Romano G V, et al. The impact of psoriasis on work-related problems: a multicenter cross-sectional survey. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014; 28:1623–32.
- Espinoza LR, Toloza SM, Valle-Onate R, Mease PJ. Global partnering opportunities and challenges of psoriasis and psoriatic arthritis in latin america: a Report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol* 2012; 39:445–7.
- Valenzuela F, Silva P, Valdés MP, Papp K. Epidemiology and quality of life of patients with psoriasis in Chile. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102:810–6.
- San Martín A, Quiñiñir L, Briceño G. Características clínico-epidemiológicas de pacientes en fototerapia por psoriasis en el Hospital Hernán Henríquez Aravena entre los años 2007 y 2009. *Rev ANACEM* 2010; 4:73–5.
- González C, Castro L, De La Cruz G, et al. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el Hospital Militar Central. *Rev Asoc Col Dermatol* 2009; 17:11–7.
- Vélez N, Bohórquez L, Corrales MF, et al. Caracterización de los pacientes con psoriasis en tratamiento con fototerapia. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011; 19:100–6.
- Vivas T SC, Lizama E.M D, Nizar R, et al. Calidad de vida en pacientes con diagnóstico de psoriasis: servicio de dermatología, ciudad hospitalaria 'Enrique Tejera'. Valencia, Venezuela 2011. *Comunidad salud* 2012; 10:29–34.
- Chouela EN. Epidemiología y genética de la psoriasis. *Dermatol Argent* 2011; 17:236–9.
- International Psoriasis Council. IPC psoriasis review [WWW Document]. *Focus Lat. Am.*; 12.
- Chuit R, Ubogui J, Chouela EN, et al. Estudio del perfil epidemiológico del paciente con psoriasis en diferentes países de latinoamérica 2011-2014. Buenos Aires, 2015URL <http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/wp-content/uploads/2018/04/2015-Estudio-Perfil-pac-Psoriasis.pdf>.
- Lewis-Beck C, Abouzaid S, Xie L, et al. Analysis of the relationship between psoriasis symptom severity and quality of life, work productivity, and activity impairment among patients with moderate-to-severe psoriasis using structural equation modeling. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7:199–2015.
- Schaefer CP, Cappelleri JC, Cheng R, et al. Health care resource use, productivity, and costs among patients with moderate to severe plaque psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:585–93.
- Meyer N, Paul C, Feneron D, et al. Psoriasis: an epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2010; 24:1075–82.
- Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4:353–65.
- Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J, et al. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:e67-76.
- Basra MKA., Fenech R., Gatt RM., et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159:997–1035.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:210–6.
- Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Consenso latinoamericano de psoriasis: guías de tratamiento - actualización 2009. *Dermatol Argent* 2010; 16:10–33.
- Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:369–75.
- Kemeny L, Amaya M, Cetkovska P, et al. Effect of etanercept therapy on psoriasis symptoms in patients from Latin America, Central Europe, and Asia: A subset analysis of the PRISTINE trial. *BMC Dermatol* 2015; 15:8.
- Papp KA, Gooderham M, Beecker J, et al. Rationale, objectives and design of PURE, a prospective registry of patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis in Canada and Latin America. *BMC Dermatol* 2019; 19:9.
- Armstrong AW, Schupp C, Wu J, Bebo B. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One* 2012; 7:0–5.
- Hayashi M, Saeki H, Ito T, et al. Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with psoriasis. *J Dermatol Sci* 2013; 72:188–91.
- DiBonaventura M, Carvalho AVE, Souza C da S, et al. The association between psoriasis and health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use in Brazil. *An Bras Dermatol* 2018; 93:197–204.
- Griffiths CEM, Jo SJ, Naldi L, et al. A multidimensional assessment of the burden of psoriasis: results from a multinational dermatologist and patient survey. *Br J Dermatol* 2018; 179:173–81.
- Romiti R, Fabrício LHZ, Souza C da S, et al. Assessment of psoriasis severity in Brazilian patients with chronic plaque psoriasis attending outpatient clinics: a multicenter, population-based cross-sectional study (APPISOT). *J Dermatolog Treat* 2018; 29:775–85.
- Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J. Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41:514–21.
- Hernández-Vásquez A, Molinari L, Larrea N, Ciapponi A. Psoriasis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2017; 31:1991–8.
- Papadimitropoulos M, Romiti R, Guerra MA, et al. Burden of disease for psoriasis in Argentina, Brazil, Colombia and Mexico. *Value Heal* 2017; 20:A891.

NOTA

Autoinmunidad para elaborar esta Guía sigue las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE) en sus *Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica* (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) cuya versión oficial puede hallarse en www.icmje.org. El documento completo traducido al español por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en http://www.meto.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

ALCANCES

Autoinmunidad difunde trabajos de investigación científica originales vinculados a los aspectos clínicos, biológicos, epidemiológicos y sociales de las enfermedades autoinmunes

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos serán evaluados por dos o más árbitros especialistas en los diferentes campos comprendidos en la publicación. Los aspectos relevantes del procedimiento de arbitraje se ajustan a los estándares internacionales en la materia. En el formulario con el que se acompaña el manuscrito para su revisión, se detallan las principales recomendaciones elaboradas por el ICMJE contenidas en el acápite II.E.2.

AUTORES Y EDITORES

Del análisis efectuado por los evaluadores dependerá la aceptación del trabajo, previas modificaciones o no. Los autores recibirán las sugerencias de los revisores para su incorporación al texto original antes de la revisión de las pruebas de galera. El Comité de Redacción se reserva el derecho de efectuar las correcciones de estilo que estime oportunas. El material aceptado y publicado no podrá ser reproducido bajo ninguna forma sin la expresa autorización del Editor Responsable.

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

El manuscrito estará acompañado por una carta de presentación en la que el autor hará una declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se deben indicar todos los posibles conflictos de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe estar expresamente señalada.

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

Los autores deben adjuntar a su presentación, copia escrita del permiso para reproducir material publicado en otro sitio (por ejemplo, ilustraciones) debidamente firmada por el titular de los derechos de autor.

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

El límite de palabras para cada manuscrito se refiere al cuerpo del texto y no incluye los resúmenes en español e inglés (*Abstract*) ni las palabras clave en ambos idiomas, referencias o leyenda de las figuras:

Informes de investigación original: no podrán exceder las 4.000 palabras, con un máximo de 50 referencias y 5 figuras o tablas (total). Resumen estructurado y palabras clave en español e inglés.

Artículos especiales: son informes científicos que comprenden aspectos filosóficos, éticos o sociales referidos a las profesiones relacionadas con la salud o a las ciencias biomédicas (política económica, bioética, derecho, etc.), no podrán exceder las 2.500 palabras, con un máximo de 40 referencias. Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Informes de casos: contendrán título (en español e inglés, en los que no se indicará el diagnóstico final), autores, resúmenes no estructurados en español e inglés, palabras clave en ambas lenguas. Estarán compuestos por presentación del caso, discusión clínica, justificando la presentación del mismo por infrecuencia, valor etiológico, pronóstico, diagnóstico terapéutico, por la importancia del diagnóstico diferencial. No podrán superar las 2.000 palabras, hasta dos tablas o figuras y no más de 15 referencias.

Artículos de revisión: deben estar basados en la evidencia de temas relevantes para la práctica médica, con la estructura expositiva que indica la Guía, sin exceder las 3.000 palabras, con un máximo de 40 referencias y 3 figuras o tablas (total). Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Carta al editor: pueden referirse a aclaraciones sobre artículos previamente publicados o notas breves con interés científico, un máximo de 700 palabras y 10 referencias

Comunicaciones concisas: podrán destacarse resultados preliminares que ameriten su difusión, no superarán las 2.000 palabras, hasta 25 citas bibliográficas y 3 figuras o tablas. Incluirán resumen no estructurado en español e inglés, incluyendo las palabras clave en ambas lenguas.

Estructura y contenido de la presentación

Todos los manuscritos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección: autoinmunidad@arkhety.com.ar llevando como título el apellido del autor para la correspondencia. Todas las páginas, desde la presentación, deben estar numeradas en el margen superior derecho, escritas en una tipografía Arial, cuerpo 11, con un interlineado de 1,5 líneas y el texto alineado a la izquierda:

1. Carta de presentación:
 - 1.1 Declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.
 - 1.2 Notificación clara por parte de cada autor acerca de la existencia o no de algún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe indicarse expresamente.
 - 1.3 Declaración informando que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en *Revista Argentina de Enfermedades Autoinmunes* y que se han cumplimentado los requerimientos para la autoría acorde a las pautas éticas establecidas en el apartado II.A.1 de los Requisitos de ICMJE: contribución en el estudio, análisis e interpretación de datos, redacción o revisión crítica del trabajo y aprobación de la versión final a publicarse. Más información sobre la autoría de trabajos y las contribuciones a los mismos se puede encontrar en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
2. Página titular
 - 2.1 Título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo (no más de 150 caracteres con espacios).
 - 2.2 Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 2.3 Título del trabajo en inglés.
 - 2.4 El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 2.5 Cantidad de palabras que contiene el manuscrito.
 - 2.6 Cantidad de figuras y tablas que se acompañan.
 - 2.7 El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa, separando mediante comas a cada uno de los firmantes. Filiación institucional claramente detallada, dirección postal y de correo electrónico de cada autor.
 - 2.8 Si fuese el caso, el nombre del o los departamento(s) o institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo.
 - 2.9 Descargo de responsabilidades si los hubiera.
 - 2.10 Nombre y apellido del autor responsable de la correspondencia.
 - 2.11 Fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Luego se deben incluir resumen y palabras clave en español e inglés. El texto no será mayor a 250 palabras en el caso de los resúmenes estructurados y los no estructurados no deberán contener más de 150 palabras. Serán redactados en español e inglés (con el título *Abstract*), no debe incluir citas bibliográficas y deben identificarse como tales, entre 5 y 10 palabras clave que puedan ayudar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo, tanto en español como en inglés (*key words*). Serán empleados los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH) que puede ser consultada en el sitio <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

Introducción: brevemente, antecedentes que llevaron a efectuar el trabajo, tratando de situar al mismo dentro del contexto actual del tema e indicando el propósito fundamental.

Material y Métodos: explicación de los procedimientos utilizados, el diseño del estudio, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo).

Resultados: relato de cifras sin interpretación y su valoración estadística. Los resultados deben tener conexión con los objetivos.

Discusión: se mencionarán las principales conclusiones que se sustentan directamente en los datos junto con su aplicabilidad clínica. Habrá que otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y a los negativos. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados".

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

Introducción: detallando el problema o pregunta que genera la investigación, el estado del arte sobre el tema y los objetivos al fin del ítem.

Material y métodos: ampliar lo vertido en el resumen. Incorporar definiciones y operación con variables. Debe dar una idea de clara de cómo se llevó adelante el estudio. Indicar si se solicitó consentimiento informado y si se sometió a la aprobación del comité de ética.

Resultados: se presentarán en una secuencia lógica, en formato de texto pudiéndose incorporar tablas y figuras. Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente necesarias para ilustrar el tema del artículo. No deben repetirse en el cuerpo del texto los datos incluidos en las tablas o las figuras a viceversa.

Discusión: destaque los aspectos nuevos o importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de él. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados". Indicar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

Reconocimientos: especificar con uno o más enunciados aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) los reconocimientos por el apoyo material y financiero, que deben especificar la naturaleza del apoyo, y d) las relaciones que puedan plantear un conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas indicaciones mediante la forma de notas al pie o al final utilizando inserción de superíndices. Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.um.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ejemplo 1 (revista): Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.*

Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

Ejemplo 2 (libro):

Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.3145-3161.

Ejemplo 4 (abstract):

Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

Ejemplo 5 (cita de internet):

Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate. Oct 2012; última actualización 7 mayo 2012. Disponible en <http://www.uptodate.com>

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el Apéndice de la traducción efectuada por la UAB, mencionada al comienzo de esta Guía.

TABLAS O CUADROS

Las tablas se acompañan en hoja separada, numeradas consecutivamente por el orden de aparición de las menciones en el cuerpo del texto y con un breve título a cada una. Encabece cada columna con un texto breve o abreviado. Ubique todo el material explicativo en notas al pie y no en su encabezado. Explique en las notas al pie todas las abreviaturas no estandarizadas que se empleen en cada uno. Utilice los símbolos siguientes, y en este mismo orden, como llamadas para las notas al pie del cuadro: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, etc. No se utilizan líneas horizontales ni verticales internas. Si alguno de los datos proviene de otra fuente, debe indicarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado.

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El

archivo deberá tener formato profesional *.tif, *.eps o *.jpg en alta resolución. No utilice fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información (no serán aceptadas). Los titulares y las explicaciones detalladas forman parte de las leyendas de las figuras y no de las ilustraciones mismas. Indique las leyendas a dos espacios y en página aparte, con los números arábigos correspondientes al número de cada ilustración. Cuando se empleen símbolos, para identificar partes dentro de la ilustración, explique cada uno con claridad en la leyenda. Si alguna de las ilustraciones proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado. En el caso que se incluyan gráficos no diferencie las distintas variables mediante colores (no serán aceptados) sino en escala de grises.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Utilice sólo abreviaturas estándar. No las indique en los títulos ni en el Resumen. El término completo representado por la abreviatura debe precederla cuando la misma se utiliza por primera vez en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Requisitos de la ICMJE mencionados al comienzo de estas Guías, en su Capítulo II *Consideraciones éticas en la realización y en la comunicación de una investigación*, punto II.E.1. y II.F. establece las pautas que rigen la participación de pacientes en estudios clínicos. Por su parte la Asociación Médica Mundial (AMM) determina los parámetros a tomar en consideración según los *Principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos* (<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>) conocida también como Declaración de Helsinki de 1964 cuya última actualización fue realizada en 2015. A su vez, cuando se informa de experimentos en animales, los autores deben indicar si se siguieron las guías institucionales y nacionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
 - 1.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 1.2. Título del manuscrito en inglés.
 - 1.3. Categoría del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
 - 1.4. El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 1.5. Cantidad de palabras que contiene.
 - 1.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
 - 1.7. Nombre y apellido de los autores en ese orden.
 - 1.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
 - 1.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
 - 1.10. Manifestación de conflicto de intereses, información acerca de la publicación previa o duplicada si fuera del caso y declaración de todos los autores dando su conformidad a la publicación del trabajo.
2. Resumen del artículo que refleje fielmente el contenido del manuscrito. Su extensión no deberá superar las 250 palabras (estructurados) o 150 palabras (no estructurados), encabezado por entre 5 y 10 palabras clave. No cite referencias, tablas o figuras.
3. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
4. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
5. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
6. Agradecimientos.
7. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
8. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
9. Las figuras adjuntas al manuscrito, deben suministrarse en formato *.pdf, *.tif, *.ai, *.eps, *.psd, o *.jpg en alta resolución, de acuerdo a las instrucciones. De igual forma los epígrafes indicados en números arábigos según su orden de aparición en el texto, también en hoja separada. Ni el número ni las leyendas forman parte de la figura.

Estilo de redacción

Se debe tomar en consideración la necesidad de respetar las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva *Ortografía de la lengua española* (2010). Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas, es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2016).

AUTOINMUNIDAD