



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS**  
**TRABAJADORES DEL ESTADO**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS TITULADA**

**PREVALENCIA DE SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA**  
**INTESTINAL EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.**

**FOLIO:**  
**09.141.2021**

**P R E S E N T A.**

**DR. GABRIEL KLIMEK ALBARRAN**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA**  
**GASTROENTEROLOGIA**

**ASESOR**  
**DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2022**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



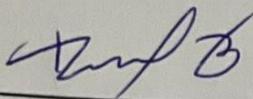
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

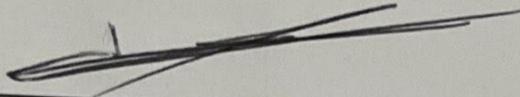
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

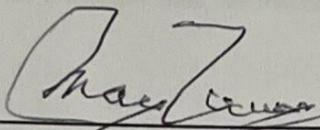
**AUTORIZACIONES**



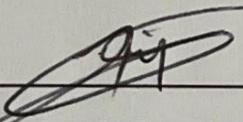
**Dr. Denisse Añorve Bailón**  
Subdirector de Enseñanza e Investigación del  
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.



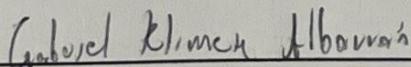
**Dr. José Luis Aceves Chimal**  
Encargado de la Coordinación de Investigación  
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.



**Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez**  
Jefa del Servicio y profesor titular del curso de Gastroenterología  
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.



**Dr. Jesús Gerardo López Gómez**  
Médico adscrito del servicio de Gastroenterología y asesor de tesis  
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.



**Dr. Gabriel Klimek Albarrán**  
Médico Residente del curso de Gastroenterología  
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Folio:  
**09.141.2021**

*«En la ciencia la única verdad sagrada es que no hay verdades sagradas».*

*Carl Sagan.*

*«No existe un descubrimiento en la ciencia, por revolucionario que sea... Que no se origine de lo que sucedió antes».*

*Isaac Asimov.*

*«Nada en la vida es para ser temido, es sólo para ser comprendido. Ahora es el momento de entender más, de modo que podamos temer menos».*

*Marie Curie.*

*«Ars longa, vita brevis».*

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Mayra Ramos, al Dr. Jesús Gerardo López y a la Dra. Miriam Gabriela Zermeño por enseñarme y orientarme en la especialidad de Gastroenterología que tanto amamos.

A mis amigos Oscar Daniel Guzmán y Maetzin Alicia Medina por su constante apoyo, consejos y por dejarme compartir con ellos 3 años de nuestras vidas.

A mis amigos Alejandro Noguez y Julián Martínez por bendecirme con su amistad en estos 7 años de posgrado, y por la ayuda prestada en este y otros proyectos.

A mis compañeras Rita Guzmán, Diana Bringas y Diana Morgan con quienes terminé esta residencia; finalmente salimos victoriosos.

A mis amigos y compañeros Dassaev Alemán, Carlos Paredes, Rodolfo, Massiel, Raúl Sosa, Maddy, José Luis y Enoc; excelentes médicos y notables personas con quienes tuve la fortuna de convivir en el servicio de Gastroenterología.

Al CMN 20 de Noviembre por proveerme de los conocimientos y la experiencia que me permitirán el ejercicio de mi profesión.

## Índice

<b>A. RESUMEN</b> .....	6
<b>B. ABREVIATURAS</b> .....	7
<b>C. INTRODUCCION</b> .....	8
<b>D. ANTECEDENTES</b> .....	11
<b>E. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	18
<b>F. JUSTIFICACIÓN</b> .....	19
<b>G. HIPÓTESIS</b> .....	20
<b>H. OBJETIVO GENERAL</b> .....	20
<b>I. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	20
<b>J. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION</b> .....	21
<b>K. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	26
<b>L. RECURSOS</b> .....	26
<b>M. RESULTADOS</b> .....	28
<b>N. DISCUSION</b> .....	32
<b>O. CONCLUSIONES</b> .....	35
<b>P. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	36

## **PREVALENCIA DE SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.**

### **Resumen**

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad crónica e incurable, y se presenta con periodos de recaída y remisión. En diciembre de 2019 un nuevo coronavirus surgió en Wuhan en China central. Rápidamente se convirtió en una pandemia que afectó todas las esferas de la vida de los pacientes y de la sociedad. Se hizo evidente la capacidad de esta enfermedad de afectar el tracto gastrointestinal presentado incluso síntomas como dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea.

Los efectos médicos y psicosociales de la pandemia y las condiciones médicas preexistentes como Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) o Enfermedad de Crohn (EC) son multidireccionales, e incluyen el impacto mutuo entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el COVID-19.

Estas interacciones complejas aún continúan estudiándose alrededor del mundo. En la literatura hay un desconocimiento parcial de los diversos e intrincados factores que interpretan un papel en este escenario tan inesperado. En el presente estudio nos planteamos describir las características de esta infección en nuestros pacientes, así como su relación con los desenlaces correspondientes a la enfermedad inflamatoria intestinal y a la infección por SARS-COV-2 respectivamente.

Objetivo: Determinar la prevalencia de infección por SARS-COV-2 en la población de EII del CMN 20 de noviembre.

Material y Métodos: Es un estudio observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo. Se incluyeron los expedientes de los pacientes con EII por medio de diagnóstico clínico, endoscópico, radiológico e histológico según correspondía. Se utilizó un muestreo consecutivo de pacientes con EII que se encuentran en la clínica de EII del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E. de julio 2021 a septiembre de 2021. Se realizó el análisis mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central, frecuencias, incidencias; obteniendo información numérica para orientar las conclusiones. Se realizó el registro en hoja de cálculo de Excel, el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS.

Se incluyeron 63 pacientes con EII, 73% fueron CUCI y 27% EC, de los cuales 52.4% fueron del sexo femenino, en cuanto a terapia utilizada 73% de los pacientes se encontraba con terapia biológica y el 27% con terapia convencional. La prevalencia observada de infección por SARS-COV2 fue de 23.8%, representando el 21.7% de los pacientes con CUCI y 29.4% de los pacientes con EC.

En cuanto a la sintomatología gastrointestinal, 40% de los pacientes con CUCI tuvo modificaciones en su patrón evacuatorio y solo el 6.6% requirió oxígeno suplementario, sin necesidad de hospitalizarse, siendo esta cifra mayor en EC para los que modificaron su patrón evacuatorio (60%) y el 100% tuvieron enfermedad leve, sin necesidad de oxígeno u hospitalización.

La prevalencia observada en pacientes con EII no fue superior a la observada en la población general, asimismo, las complicaciones presentadas no difieren de lo reportado en pacientes sin EII.

## Abreviaturas

EII - Enfermedad Inflamatoria Intestinal

CUCI - Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática

CI- Colitis indeterminada o inclasificable

EC - Enfermedad de Crohn

MEI – Manifestación extraintestinal

CDAI – Crohn Disease Activity Index (índice de actividad enfermedad de crohn)

QoL – Calidad de vida

COVID-19 - Enfermedad por coronavirus 2019

OMS- Organización Mundial de la Salud

SARS-COV-2 - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

IG-IBD - Grupo Italiano para el Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

SECURE-IBD - Epidemiología de vigilancia del coronavirus bajo investigación de exclusión para la enfermedad inflamatoria intestinal.

UTI – Unidad de terapia intensiva

VDZ – Vedolizumab

PSS-10 - Escala de Estrés Percibido-10

VAS - Escala Analógica Visual

## INTRODUCCION

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI). Es crónica e incurable, y se presenta con periodos de recaída y remisión. Se desconoce la etiología de la EII, pero se ha postulado como un espectro de enfermedad multifactorial, en la que se ven implicados diversos factores genéticos, inmunológicos y ambientales en su desarrollo<sup>1,2</sup>.

La colitis ulcerosa es una afección inflamatoria crónica que se caracteriza por episodios recurrentes y remitentes de inflamación limitada a la capa mucosa del colon. Invariablemente involucra el recto y típicamente se extiende de manera proximal y continua para involucrar a otras porciones del colon. Se han utilizado diferentes términos para describir el grado de participación: La proctitis ulcerativa se refiere a la enfermedad limitada al recto (a 18 cm del borde anal, distal a la unión rectosigmoidea). La proctosigmoiditis ulcerativa se refiere a una enfermedad limitada al recto y al colon sigmoide que no involucra al colon descendente. La colitis del lado izquierdo se define como una enfermedad que se extiende más allá del recto, desde el colon sigmoide y tan proximalmente como la flexura esplénica. La colitis extensa se refiere a la enfermedad que se extiende proximal a la flexura esplénica. La gravedad de la colitis ulcerosa se clasifica generalmente como enfermedad leve, moderada o grave; sin embargo, las definiciones de actividad de la enfermedad pueden variar según el índice o puntaje específico que se esté utilizando<sup>1</sup>.

La Enfermedad de Crohn (EC) se caracteriza por inflamación transmural y por zonas intercaladas de participación (es decir, segmentos de intestino de aspecto normal interrumpidas por áreas de enfermedad). La naturaleza inflamatoria transmural de la enfermedad de Crohn puede conducir a fibrosis y estenosis, así como a presentaciones clínicas obstructivas que no suelen observarse en pacientes con colitis ulcerosa. La inflamación transmural también puede dar lugar a tractos sinusales, presentando microperforaciones y formación de fístulas. La enfermedad de Crohn afecta más comúnmente al íleon y al colon proximal; sin embargo, cualquier parte del tracto gastrointestinal puede verse afectada<sup>2</sup>.

Aunque la EII afecta principalmente al intestino, se asocia con manifestaciones en otros sistemas orgánicos. Incluso cuando menos del 10 por ciento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen una manifestación extraintestinal (MEI) en la presentación inicial, el 25 por ciento de los pacientes tiene al menos una MEI en su vida<sup>3</sup>.

En estudios poblacionales en suiza, en 25% de los casos una primera MEI ocurre previo al diagnóstico de EII. De acuerdo a esta literatura, hasta 4 MEI diferentes pueden presentarse antes del diagnóstico, y a los 30 años del mismo hasta 50% de los pacientes han presentado al menos una MEI<sup>1</sup>.

Así también, otros aspectos biopsicosociales se ven afectados en estos pacientes, aunque a menudo son obviados durante la atención médica rutinaria. Existe una gran cantidad de estudios cuantitativos que miden la calidad de vida, las preocupaciones de quienes viven con la enfermedad inflamatoria intestinal, o el impacto de los síntomas en la vida diaria, y la mayoría sugiere un impacto negativo de la afección en la calidad relacionada con la salud de vida. En una revisión de estudios cualitativos de desenlaces reportados por los pacientes en países anglosajones, se encontró que la fatiga, la incontinencia y la incertidumbre sobre el futuro, la imagen corporal y la falta de información por parte de los profesionales de la salud dominaron las experiencias de quienes viven con enfermedad inflamatoria intestinal. Además, estos pacientes eran reacios a revelar su enfermedad debido a la falta de conciencia pública y el estigma que rodea los síntomas<sup>4</sup>.

Ha habido un creciente interés en la calidad de vida (QoL) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en las últimas décadas, con cientos de estudios cada año que ahora evalúan este resultado. En una revisión sistemática, publicada en 2 artículos, se examinó en primer lugar las comparaciones entre enfermedades: EII vs población sana (general) y EII vs otros grupos con otras enfermedades. Las puntuaciones medias de calidad de vida agrupadas fueron más bajas en muestras de EII en adultos y pediátricos en comparación con los controles sanos, tanto para la calidad de vida mental como física, donde se midió, y mayor pero no significativo para aquellos con EII en comparación con varios controles con otras enfermedades médicas. Los resultados fueron consistentes en todas las medidas de calidad de vida genéricas y específicas de la EII<sup>5</sup>.

También se examinó las comparaciones dentro de la enfermedad (activa vs inactiva, la colitis ulcerosa vs enfermedad de Crohn y el cambio en la calidad de vida con el tiempo). Se encontró que los puntajes de calidad de vida promedio agrupados fueron significativamente más bajos en la EII activa versus inactiva y para aquellos con EC versus CU, consistentes en todas las medidas de calidad de vida específicas y genéricas de la EII, para casi todas las comparaciones. Hubo una mejora significativa en la calidad de vida con el tiempo<sup>6</sup>.

Uno de los mayores contribuyentes al deterioro de la calidad de vida es la fatiga de los pacientes con EII. Varios estudios han identificado altos niveles de fatiga en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa o inactiva (EII), pero se ha prestado poca atención a los efectos a largo plazo de la fatiga en estos pacientes. En el estudio de cohorte de EII de Manitoba, un estudio longitudinal basado en la población, los niveles medios de fatiga se asociaron fuertemente con la actividad de la enfermedad; los participantes con enfermedad constantemente inactiva tenían el nivel más bajo de fatiga en cada punto de tiempo. Los análisis multivariados indicaron que los niveles de fatiga aumentaron con el tiempo independientemente del patrón de la enfermedad ( $P < .001$ ). El sexo (femenino;  $P < .001$ ) y variables psicológicas de angustia ( $P < .001$ ), bienestar psicológico reducido ( $P = .002$ ) y mala calidad del sueño ( $P < .001$ ) se asociaron independientemente con aumentos en la fatiga con el tiempo<sup>7</sup>.

La EII afecta a pacientes en edad laboral mayormente. Actualmente hay pocos datos sobre el impacto en la vida laboral, pero en Francia la asociación francesa de pacientes con EII realizó una encuesta a nivel nacional para evaluar la carga de la EII en el trabajo. Se analizaron datos de 1410 pacientes con EII (62% de enfermedad de crohn, 35% de CUCI). Cuatro quintos de los encuestados estaban activamente empleados. La mitad de ellos declaró que trabajar con EII era un problema. En comparación con la población general, los empleados con EII tenían tasas más altas de contratos permanentes, empleo público, pero también de contratos a tiempo parcial, y los pacientes altamente graduados tenían menos probabilidades de alcanzar trabajos altamente calificados. Entre los síntomas incapacitantes en el trabajo, la fatiga fue la más frecuente (41%) seguida de diarrea (25%) e incontinencia fecal (18%)<sup>8</sup>.

Uno de los principales contribuyentes a la fatiga en estos pacientes es la alteración de los patrones de sueño, asociado a una mala calidad de este. En los últimos años se ha dado mayor importancia a los aspectos relacionados con las alteraciones del sueño en pacientes con EII, puesto que a menudo llegan a presentarlas y esto impacta negativamente en su enfermedad y en su calidad de vida. Entre los primeros estudios en abordar esta cuestión fue el de Ranjbaran et al. en el que evidenció que los pacientes con EII tienen trastornos significativos del sueño, incluso cuando su enfermedad no está activa. Los sujetos con EII informaron latencia del sueño significativamente prolongada, fragmentación frecuente del sueño, mayor uso de pastillas para dormir, disminución de la energía durante el día, aumento del cansancio y mala calidad general del sueño en comparación con los controles sanos. La calidad del sueño informada se correlacionó con el puntaje de gravedad de la enfermedad en EII ( $r^2 = 0.55$ ,  $P = 0.02$ ). Los pacientes consideraron que el sueño y su estado de enfermedad estaban correlacionados<sup>9</sup>.

En diciembre de 2019 un nuevo coronavirus surgió en Wuhan, la ciudad capital de la provincia de Hubei en China central (10). En pocos meses se extendió rápidamente por todo el mundo, por lo que la OMS declaró a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) una pandemia el 11 de marzo del 2020<sup>10,11</sup>.

Desde el inicio de la pandemia se reportó que los síntomas predominantes eran fiebre, tos y disnea, lo cual refleja la definición operacional de casos. Sin embargo, otros 2 conjuntos de síntomas fueron reconocidos más adelante, incluyendo en primer lugar mialgias, artralgias, cefalea y fatiga y, en segundo lugar, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. Hasta un 29% de todos los pacientes reportaron estos síntomas entéricos, principalmente acompañando a los síntomas respiratorios y solo 4% tenían únicamente los síntomas entéricos<sup>12</sup>.

Durante la pandemia los pacientes con EII y los médicos que los atendían entraron en una etapa de incertidumbre debido al rol de esta enfermedad y su manejo en el contexto del COVID-19. Sin embargo, se fue arrojando luz sobre el asunto, en primer lugar, en la forma de recomendaciones de grupos de expertos y sociedades, y más adelante con la aparición de artículos originales que empezaron a dar a conocer el curso de esta infección en la población de EII así como la seguridad de los tratamientos y las estrategias de manejo de estos pacientes. Hasta el momento empieza a ser claro que no se recomienda discontinuar las terapias con 5-ASA o

mesalazina, se sugiere continuar la terapia para EII siempre y cuando el paciente no se haya infectado o desarrollado COVID-19, y todos los grupos que abordan la cuestión de someter a cirugía/endoscopia sugieren se pospongan los procedimientos cuando no sean de urgencia<sup>13</sup>.

## **ANTECEDENTES.**

### **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN MÉXICO**

En México no hay información poblacional sistematizada que determine o monitoree la carga de EII en nuestro país. La información más relevante con la que se cuenta procede de trabajos publicados por grupos de médicos que tratan con estos pacientes en su práctica diaria. En un artículo publicado por Yamamoto-Furusho et al en el 2020 se reporta que para el año 2015, se atendió a un total de 5,009 mujeres y 4,944 hombres con enfermedad de Crohn, y los pacientes  $\geq 50$  años representaron el 35.1% del total; en cuanto a los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática eran mujeres 17,177, y hombres 15,883. Los  $\geq 50$  años representaron el 31.6% del total. Los casos hospitalizados fueron: enfermedad de Crohn 1,097 de los cuales los de  $\geq 50$  años representaron el 43.7%; la colitis ulcerosa crónica idiopática se documentó en 5,345 de los cuales los enfermos  $\geq 50$  años representaron el 47.6% del total. Ellos concluyen que la EII representa una importante carga para la salud de los adultos mexicanos y el Sistema de Salud, y se espera que aumente en los próximos 15 años<sup>14</sup>.

### **PANDEMIA DE SARS-COV-2**

Desde la aparición del primer brote, la epidemia se propagó a gran velocidad a nivel mundial, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19, como una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020 y como una pandemia el 11 de marzo de 2020.

Para el 31 de mayo de 2021 se han reportado poco más de 170,000,000 de casos en todo el mundo, con alrededor de 3,600,000 muertes, sin tomar en cuenta los casos que probablemente no se lograron reportar a nivel local e internacional por distintas causas, lo cual hace que el verdadero costo de la pandemia nos sea ajeno. Tan solo en México para la misma fecha había reportados poco más de 2,400,000 casos totales y de estos habían fallecido 227,746 personas. Probablemente el número real supere por mucho estas cifras<sup>10</sup>.

La pandemia por COVID-19 ha conducido a un cambio drástico en los protocolos de atención hospitalaria, impactando en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de distintas enfermedades, entre ellas la EII. Los equipos de médicos y demás personal de salud que atienden pacientes con EII han tenido que adaptar las estrategias para el abordaje de pacientes con EII para mantener la calidad en la atención. Esto llevó a que a pocos meses de la pandemia se publicara en la Revista Mexicana de Gastroenterología un artículo con los aspectos y consideraciones generales en EII durante la pandemia de COVID-19, basándose en la experiencia de los autores y lo publicado a nivel internacional hasta ese momento, siendo una de las primeras publicaciones importantes sobre el tema en nuestro país<sup>15</sup>.

Sin embargo, en el tiempo posterior a esa publicación, el cuerpo de conocimientos en torno al impacto del COVID-19 en este grupo de pacientes, así como las consideraciones con respecto al manejo ha aumentado rápidamente.

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y COVID-19

En un estudio realizado en una cohorte de aproximadamente 6000 pacientes con EII en Francia e Italia, dos regiones que presentaron una alta incidencia de COVID-19, se reportaron solo 15 casos, lo que representa una incidencia acumulada de 0,0025%, sin que hayan ocurrido muertes a pesar de que solo uno de los pacientes no estuviera bajo terapia biológica y/o inmunosupresora<sup>16</sup>.

Otros datos importantes se obtuvieron mediante un estudio de cohorte observacional prospectivo iniciado y apoyado por el Grupo Italiano para el Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IG-IBD). Todos los centros afiliados fueron invitados a participar en el estudio. Entre el 11 y el 29 de marzo de 2020, se identificaron 79 pacientes con EII y COVID-19. Treinta y seis pacientes presentaron neumonía por SARS-COV-2 (46%), 22 (28%) fueron hospitalizados y 6 (8%) murieron. Llama la atención que, aunque se encontró que la EII activa, la edad avanzada y la presencia de comorbilidades se asociaron con un riesgo incrementado de neumonía por Covid-19 y muerte, la terapia biológica e inmunosupresora no se vio asociada a peores desenlaces, incluso al observarse una tendencia hacia un peor pronóstico con el uso de corticoesteroides<sup>17</sup>.

El primer estudio estadounidense en Estados Unidos que evaluó la prevalencia de COVID-19 en pacientes con EII se realizó en una cohorte de Carolina del Norte. En un periodo que abarco del 4 de marzo de 2020 hasta el 14 de abril de 2020, poco más de 14 mil personas se sometieron a pruebas de detección del SARS-CoV-2 y el 8,2% dio un resultado positivo. Entre los individuos evaluados, la prevalencia de EII fue del 1,2% (168), y de estos 168 pacientes con EII, la prevalencia de COVID-19 fue del 3,0% (5 pacientes). Es de notar que solo la edad (> 66 años) se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de COVID-19 en el análisis de regresión logística multivariado. 4 de los 5 pacientes tuvieron un curso leve de la enfermedad, mientras que un solo paciente desarrolló neumonía y falleció<sup>18</sup>.

Más adelante, otro estudio de Lukin y colaboradores utilizó una cohorte de todos los pacientes positivos para COVID-19 en dos hospitales de Nueva York. 80 pacientes con COVID-19 y EII se emparejaron por década de edad y sexo en una proporción de 1:2 con 160 pacientes con COVID-19 sin EII. Entre los pacientes con EII ocurrió con mayor frecuencia diarrea, mientras que los desenlaces negativos (un compuesto de muerte, ingreso a la unidad de terapia intensiva o intubación) no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. Además, en una cohorte longitudinal separada de 119 pacientes con EII activa, 24 fueron diagnosticados con COVID-19, una tasa consistente con las estimadas en la población general de Nueva York. En comparación con los pacientes con EII sin COVID-19, aquellos con EII y COVID-19 tenían una tasa más alta de enfermedad clínica o endoscópicamente activa, y valores basales de proteína C reactiva y calprotectina fecal más altos. Además, el uso de corticosteroides al inicio fue mayor entre los

pacientes con Covid-19, mientras que no se observaron diferencias generales sobre el uso de biológicos o inmunomoduladores<sup>19</sup>.

Algunos de los datos más relevantes sobre COVID-19 en la EII surgieron del estudio “Epidemiología de vigilancia del coronavirus bajo investigación de exclusión para la enfermedad inflamatoria intestinal” (SECURE-IBD). SECURE-IBD es una base de datos internacional basada en la web ([www.covidibd.org](http://www.covidibd.org)), donde se insta a los médicos a reportar todos los casos de COVID-19 confirmados virológicamente que incidan en pacientes con EII. Los primeros datos publicados recopilaron 525 pacientes con EII de 33 países (actualmente la página reporta muchos más pacientes). La tasa de letalidad fue baja (3%), y aproximadamente el 7% de los casos presentó un resultado combinado de ingreso en la unidad de terapia intensiva, apoyo ventilatorio y/o muerte. En cuanto a los factores de riesgo para desenlaces adversos, algunos de ellos fueron los esperados (mayor edad y número de comorbilidades) mientras que otros estaban relacionados con los tratamientos para EII, particularmente el uso de corticosteroides sistémicos y 5-ASA / sulfasalazina. El uso de anti-TNF no fue un factor de riesgo independiente para la forma más grave de COVID-19, como tampoco el uso de otros biológicos pareció estar relacionado con peores resultados<sup>20</sup>.

En una revisión sistemática se reportó que los hallazgos de los estudios confirmaban que los pacientes con EII no tenían un riesgo incrementado de ser infectados por el SARS-COV-2 en comparación con la población general y, en el caso de COVID-19, la terapia con inmunomoduladores o biológicos no se asoció a un peor pronóstico<sup>21</sup>.

En un metaanálisis de Singh y colaboradores, se incluyeron 24 estudios. La tasa de incidencia combinada de COVID-19 por 1000 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y la población general fue de 4.02 (IC 95%, 1.44-11.17) y 6.59 (3.25-13.35), respectivamente, sin aumento del riesgo relativo (0,47; 0,18-1,26) en la EII. El riesgo relativo de adquirir COVID-19 no fue diferente entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (1.03, 0.62-1.71). La proporción combinada de pacientes con EII COVID-19 positivos que requirieron hospitalización y cuidados en la unidad terapia intensiva fue del 27% y del 5%, mientras que la mortalidad combinada fue del 4,27%. El riesgo de desenlaces adversos fue mayor en CUCI en comparación con la EC. Los riesgos relativos de hospitalización, ingreso a la unidad de terapia intensiva y mortalidad fueron menores para los pacientes con agentes biológicos pero mayores con la terapia con esteroides o 5-aminosalicilato<sup>22</sup>.

En un estudio multicéntrico de Sebastian y colaboradores, se obtuvieron datos de casos y controles de pacientes con CUCI durante la pandemia de COVID-19. En comparación con el periodo anterior a la pandemia, el sistema de salud de Reino Unido fue capaz de proveer terapia de rescate en un tiempo más corto, a pesar del hecho de que los pacientes requirieron con más frecuencia terapia médica (esteroides intravenosos, terapia biológica, ciclosporina o tofacitinib) o terapia quirúrgica. Por lo tanto, los desenlaces clínicos, incluyendo la respuesta al tratamiento de rescate, la necesidad de colectomía o ileostomía derivativa, la duración de la estancia hospitalaria, admisión a la UTI, complicaciones postoperatorias, y desenlaces a los 3 meses de seguimiento fueron similares entre los periodos de pre-pandemia y pandemia. Menos del 2% de los pacientes en este estudio desarrollaron COVID-19<sup>23</sup>.

Agrawal y cols realizaron un estudio para describir los patrones de práctica de los médicos para mantener o continuar la terapia de EII en el contexto de la infección por COVID-19, utilizando también el SECURE-IBD. De 1499 pacientes incluidos en este estudio, se interrumpieron los medicamentos para la EII en 518 de los casos [34,6%]. Al someter los datos a análisis bivariados y multivariados, un diagnóstico de colitis ulcerosa o EII no especificada se asociaron con una menor probabilidad de suspender la medicación en comparación con la enfermedad de Crohn (odds ratio ajustada [ORa] 0,6; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,48; 0,75). Al evaluar medicamentos específicos, era más probable que se continuara con el ácido 5-aminosalicílico [ $p < 0,001$ ], mientras que era más probable que se interrumpiera la terapia anti-TNF y la terapia inmunomoduladora [ $p$  global  $< 0,001$ ]<sup>24</sup>. Probablemente en el futuro surjan más estudios que analicen el verdadero impacto de la modificación en la terapia para EII en los desenlaces por COVID-19.

## TERAPIA DE EII Y COVID-19

Recientemente se ha intentado conocer si los medicamentos de EII incrementaron el riesgo de infección por SARS-CoV-2. En un estudio publicado en la revista Gut en marzo de 2021 por Khan y colaboradores se exploró el riesgo de infección con todas las clases de medicamentos para EII y el impacto de estos en el curso de la enfermedad en una cohorte nacional retrospectiva de pacientes con EII en el Sistema de Salud de Asuntos de Veteranos. Se incluyeron 30 911 pacientes predominantemente de sexo masculino (90,9%), de raza blanca (78,6%) y con colitis ulcerosa (58,8%). Durante una mediana de seguimiento de 10,7 meses, 649 pacientes (2,1%) fueron diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 y 149 (0,5%) cumplieron el resultado secundario combinado de hospitalización por COVID-19 y mortalidad relacionada a COVID-19. En modelos ajustados, el uso de vedolizumab (VDZ) se asoció significativamente con la infección en comparación con la mesalazina sola (HR 1,70; IC del 95%: 1,16 a 2,48;  $p = 0,006$ ). Los pacientes que no tomaban medicamentos para la EII tenían un mayor riesgo de resultado secundario combinado en relación con la mesalazina sola (sub-HR 1,64, IC del 95%: 1,12 a 2,42,  $p = 0,01$ ), sin embargo, ninguna otra categoría de medicamentos para la EII se asoció significativamente con este resultado, relativo a mesalazina sola (cada  $p > 0,05$ ). El uso de corticosteroides se asoció de forma independiente con la infección por SARS-CoV-2 (HR 1,60, IC del 95%: 1,23 a 2,09,  $p = 0,001$ ) y el resultado secundario combinado (sub-HR 1,90, IC del 95%: 1,14 a 3,17,  $p = 0,01$ ). Con esto los autores concluyeron que Vedolizumab y el uso de corticosteroides se asociaron con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. A excepción de los corticosteroides, ningún medicamento, incluida la mesalazina, se asoció con un mayor riesgo de COVID-19 grave<sup>25</sup>.

En otro estudio todavía más reciente de Derikx y cols publicado en el Journal of Crohn's & Colitis se realizó una cohorte de EII multicéntrica a nivel nacional en los Países Bajos y se incluyeron pacientes con COVID-19. Se evaluó en primer lugar curso y los resultados de la COVID-19. En segundo lugar, se compararon las incidencias de COVID-19 entre la cohorte de estudio de EII y la población holandesa en general. Se incluyeron 34 763 pacientes de EII. Se diagnosticó COVID-19 en 100

pacientes [0,29%]; 20/100 de estos pacientes [20%] tenían COVID-19 grave definido como ingreso en la unidad de terapia intensiva, ventilación mecánica y/o muerte. La hospitalización se produjo en 59/100 [59,0%] pacientes y 13/100 [13,0%] fallecieron. Todos los pacientes que fallecieron tenían comorbilidades y todos, excepto uno, tenían 65 años o más. Se identificó  $\geq 1$  comorbilidad como factor de riesgo independiente para la hospitalización (OR 4,20; IC 95%: 1,58-11,17;  $p = 0,004$ ). Las incidencias de COVID-19 entre la cohorte del estudio de EII y la población general fueron comparables (287,6 [IC 95% 236,6-349,7] versus 333,0 [IC 95% 329,3-336,7] por 100 000 pacientes, respectivamente;  $p = 0,15$ )<sup>26</sup>.

En un estudio por Bossa y colaboradores se recopiló información sobre demografía, comorbilidades, datos clínicos relacionados con la EII, síntomas que sugirieran la infección por SARS-CoV-2, contactos cercanos con pacientes positivos al SARS-CoV-2, hospitalización y terapias administradas para COVID-19 para todos los pacientes que estaban siendo tratados con biológicos. Todos los pacientes se sometieron a pruebas de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Se incluyeron 290 pacientes, entre ellos 27 niños, con una edad media de 42,2 años (rango 9 - 88) y una duración media de la enfermedad de 13,4 años (rango 0,2 - 49). 40,2% de los pacientes tenían CUCI y 155 tenían enfermedad de Crohn. En cuanto a la terapia administrada 62 pacientes estaban recibiendo infliximab, 89 adalimumab, 20 golimumab, 57 vedolizumab, 27 ustekinumab, 1 talidomida y 3 un compuesto experimental. Treinta y dos pacientes (12,3%) refirieron síntomas respiratorios y 2 de ellos fueron hospitalizados (0,77%). Dos pacientes resultaron positivos para IgG contra SARS-CoV-2 (0,77%). Concluyeron que en pacientes con EII, el tratamiento con fármacos biológicos no representó un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2<sup>27</sup>.

## EII Y VACUNACIÓN CONTRA COVID-19

Estudios previos han evaluado la seguridad y efectividad de varias vacunas en pacientes con EII, sin un enfoque específico en el impacto de la terapia inmunomoduladora en la respuesta serológica. De manera general, las vacunas de virus no vivos son consideradas seguras en los pacientes con EII sin importar la terapia empleada, aunque en pacientes con algunos tipos específicos de terapia inmunomoduladora al momento de la vacunación puede haber una respuesta inmune reducida a las vacunas. Los pacientes con condiciones inmunes, incluyendo EII, fueron excluidos de los programas de desarrollo de vacunas para SARS-COV-2 y por esto han surgido muchas dudas sobre la efectividad y seguridad de las vacunas en pacientes con EII con una relevancia clínica urgente<sup>28</sup>.

Las recomendaciones por organismos internacionales en general coinciden con que las vacunas no se asocian con la aparición ni exacerbación de EII y que es seguro recibir vacunas de virus no vivos. Al tener el mismo riesgo de infección que la población general, los pacientes con EII deberían ser vacunados lo más pronto posible, sin importar la actividad de la enfermedad ni el momento del tratamiento<sup>29</sup>. Kennedy y colaboradores realizaron un estudio donde la respuesta de los anticuerpos en los participantes tratados con infliximab se comparó con una cohorte de referencia tratada con vedolizumab, un anticuerpo monoclonal antiintegrina  $\alpha 4\beta 7$

selectivo para el intestino que no está asociado con respuestas disminuidas a la vacuna o mayor susceptibilidad a infecciones sistémicas. Para ello reclutaron 6935 pacientes de varios hospitales del Reino Unido entre el 22 de septiembre y el 23 de diciembre de 2020. Las tasas de infección por SARS-CoV-2 sintomática y comprobada fueron similares entre ambos grupos. La seroprevalencia fue menor en los pacientes tratados con infliximab que en los tratados con vedolizumab (3,4% [161/4685] vs 6,0% [134/2250],  $p < 0,0001$ ). Los análisis de regresión logística multivariada confirmaron que infliximab (vs vedolizumab; OR 0,66 [IC del 95%: 0,51-0,87],  $p = 0,0027$ ) y el uso de inmunomoduladores (OR 0,70 [IC del 95%: 0,53 a 0,92],  $p = 0,012$ ) se asociaron de forma independiente con menor seropositividad. En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, se observó seroconversión en menos pacientes tratados con infliximab que con vedolizumab (48% vs 83%,  $p = 0,00044$ ) y la magnitud de la reactividad anti-SARS-CoV-2 fue menor (mediana del índice de corte de 0,8 frente a 37,0;  $p < 0,0001$ ). Esto sugiere que el infliximab se asocia con una respuesta serológica atenuada a SARS-COV-2 que fue todavía más exacerbada por los inmunomoduladores concomitantes<sup>30</sup>. En otro estudio del mismo grupo las respuestas de anticuerpos y las tasas de seroconversión en pacientes tratados con infliximab ( $n = 865$ ) se compararon con una cohorte tratada con vedolizumab ( $n = 428$ ). El desenlace primario fueron las concentraciones de anticuerpos pico (S) anti-SARS-CoV-2, medidas con el ensayo de anticuerpos pico (S) anti-SARS-CoV-2 Elecsys, 3-10 semanas después de la vacunación, en pacientes sin evidencia de infección previa. Los resultados secundarios fueron las tasas de seroconversión (definidas por un límite de 15 U/ml) y las respuestas de anticuerpos después de una infección anterior o una segunda dosis de la vacuna BNT162b2. Las concentraciones medias geométricas (DE) de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 fueron más bajas en los pacientes tratados con infliximab que con vedolizumab, después de las vacunas BNT162b2 (6,0 U/ml [5,9] vs 28,8 U/ml [5,4]  $p < 0,0001$ ) y ChAdOx1 nCoV-19 (4,7 U/mL [4,9] vs 13,8 U/mL [5,9]  $p < 0,0001$ ). En los modelos multivariados, las concentraciones de anticuerpos fueron menores en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes tratados con vedolizumab que recibieron vacunas BNT162b2 (incremento porcentual (IP) 0,29 (IC del 95%: 0,21 a 0,40),  $p < 0,0001$ ) y ChAdOx1 nCoV-19 (IP 0,39 (IC del 95%: 0,30 a 0,51),  $p < 0,0001$ ). En ambos modelos, la edad  $\geq 60$  años, el uso de inmunomoduladores, la enfermedad de Crohn y el tabaquismo se asociaron con concentraciones más bajas de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, mientras que la etnia no blanca se asoció con concentraciones más altas de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Las tasas de seroconversión después de una sola dosis de cualquiera de las vacunas fueron más altas en pacientes con infección previa por SARS-CoV-2 y después de dos dosis de la vacuna BNT162b2<sup>31</sup>.

## EII E IMPACTO EMOCIONAL DE LA PANDEMIA

La pandemia de Sars-Cov-2 ha tenido un impacto emocional en todo el mundo debido a las implicaciones sobre el estilo de vida, la reestructuración social y la afección de las economías a nivel local y global. Se espera que esto haya impactado en la población de enfermedad inflamatoria intestinal, incluso afectando el apego al

tratamiento. En un estudio de Refaie y cols se analizó cómo el COVID-19 influyó en los pacientes que padecían EII durante el período de cuarentena, enfocándose en la angustia psicológica a través de la Escala de Estrés Percibido-10 (PSS-10) y también el impacto de la pandemia en la adherencia terapéutica utilizando la Escala Analógica Visual (VAS). Realizaron un estudio observacional, prospectivo, en una unidad de EII. Se contactó y entrevistó a los pacientes por teléfono. Se realizó un análisis descriptivo y posteriormente se analizaron los factores asociados con la pérdida de adherencia terapéutica y niveles de estrés alto-moderado mediante análisis multivariante de regresión logística. De un total de 426 pacientes se obtuvo una puntuación media de PSS-10 de 12 (10-16). Los que no estaban casados, las mujeres y los que experimentaron un aumento de los síntomas relacionados con la EII informaron un mayor nivel de estrés. La adherencia al tratamiento no se asoció con el estrés según el cuestionario PSS-10. Concluyeron que, en su unidad, los pacientes con EII tenían una percepción de estrés más baja a comparación del resto de la población y también la mayoría de ellos tenían una adherencia terapéutica óptima. Esto puede ser atribuido a una buena relación médico-paciente y a una buena red de apoyo<sup>32</sup>.

En un trabajo de El-Dallal y cols se utilizó la Escala de Impacto Emocional en Pandemia (PEIS) para estratificar a los pacientes con EII que habían sido impactados en términos de bienestar y manejo de EII. En varios centros hospitalarios se aplicó un cuestionario que incluía el PEIS en un período que abarcó de junio a septiembre del 2020. El PEIS fue elaborado durante la pandemia de COVID-19 y consiste en 16 preguntas que valoran el impacto emocional durante la pandemia. Cada uno de los 16 ítems se valoran en una escala del 0 al 4 (0=Nunca, 1=Un poco, 2=Moderadamente, 3=Mucho, 4= Extremadamente) con un score total que varía de 0 a 64. La mayoría de los pacientes respondieron “nunca”, “un poco” y “moderadamente”, y era menos probable que respondieran “mucho” o “extremadamente” en la mayoría de las categorías. La calificación media del PEIS fue de 21.26. Usando pruebas no paramétricas, se asoció un puntaje más alto de PEIS a peor calidad de sueño, mayor estrés, mayor sentimiento de vulnerabilidad y empeoramiento de síntomas gastrointestinales<sup>33</sup>.

En otro trabajo de los mismos autores con la misma población se reportó un empeoramiento de síntomas gastrointestinales en 21% desde el inicio de la pandemia, 17.5% reportaron un cambio en su esquema de infusión de terapia biológica, 18.7% reportó cambios en su medicación, y 30% reportaron haber pospuesto la toma de laboratorios. Además, 16.5% reportaron una dieta menos saludable, 40.5% reportaron un empeoramiento en el sueño, 63% reportaron mayor estrés y 65.3% reportaron sentirse más vulnerables que antes de la pandemia. Las pacientes mujeres tuvieron una tendencia a peores resultados<sup>34</sup>.

En población latina el instrumento PSS-10 ha sido adaptado recientemente en el contexto de la pandemia de Sars-Cov-2, pero aún no ha sido utilizado en población con EII<sup>35,36</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son una población vulnerable a los eventos infecciosos y sus complicaciones, pues un gran porcentaje está sometido a terapias inmunosupresoras y/o inmunomoduladoras.

En el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, al ser un hospital de referencia de todo el país y con base en su marco de actuación, con una población atendida estimada de alrededor de 350,000 derechohabientes, la incidencia de la enfermedad es alta, así como sus posibles complicaciones.

La pandemia de COVID-19 ha sido una amenaza a todos los aspectos de nuestras vidas. Los efectos médicos y psicosociales de la pandemia y las condiciones médicas preexistentes como CUCI o Crohn son multidireccionales, e incluyen el impacto mutuo entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el COVID-19, y su influencia en el bienestar de los pacientes, sus familias, los trabajadores de la salud y el sistema de salud.

Estas interacciones complejas aún continúan estudiándose alrededor del mundo. En la literatura hay un desconocimiento parcial de los diversos e intrincados factores que juegan un papel en este escenario tan inesperado. En nuestro país, a un año de la pandemia y a pesar de ser uno de los países más golpeados por la misma, la información en la literatura acerca de nuestra población en el escenario comentado es escasa.

Por lo anterior nos planteamos describir las características de esta infección en nuestros pacientes, así como su relación con los desenlaces correspondientes a la enfermedad inflamatoria intestinal y a la infección por SARS-COV-2 respectivamente, determinando su prevalencia para así tener un panorama amplio acerca del impacto real de la pandemia en esta población específica.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La enfermedad inflamatoria intestinal se caracteriza por un estado de autoinmunidad que afecta al aparato gastrointestinal, por lo que la terapia va encaminada en la mayoría de los casos a inmunomodular o inmunosuprimir al paciente para disminuir el daño al tracto digestivo.

La pandemia de COVID-19 aún dista de estar cercana a su fin. Continúa siendo una amenaza para los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y para la población general, representando un riesgo creciente para los sistemas de salud en todo el mundo. Aunque la vacunación parece ser una promesa de una mejora en el curso de esta infección, nuestra comprensión del COVID-19 continúa en constante cambio.

Con este trabajo se obtendrán datos reales en una institución donde aún no se han descrito estudios de esta índole, aportando así datos nuevos y relevantes a nuestra población.

Aprender de la experiencia de nuestro centro hospitalario y de la literatura en esta área es un paso muy valioso para el desarrollo proactivo de estrategias específicas y efectivas para el manejo de la EII en la siguiente fase de la pandemia y posterior a ella.

## **HIPÓTESIS.**

La prevalencia de infección por SARS-COV-2 y de sus complicaciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del servicio de gastroenterología del CMN 20 de noviembre se encontrarán similares a los de la población general.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la prevalencia de infección por SARS-COV-2 en la población de EII del CMN 20 de noviembre.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

Estimar la prevalencia de síntomas gastrointestinales de nueva aparición durante la infección por Sars-Cov-2.

Documentar el nivel de estrés de los pacientes con EII durante la pandemia de Sars-Cov-2.

Medir la asociación del tipo de EII, sexo, tipo de terapia empleada, con la infección por Sars-Cov-2.

Reportar las características de la vacunación para Sars-Cov-2 en pacientes con EII.

Determinar el apego al tratamiento de EII durante el periodo de estudio.

Cuantificar la tasa de recaída de EII durante la pandemia de Sars-Cov-2 en los pacientes con EII.

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### **12.1 Diseño y tipo de estudio.**

Es un estudio observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo. Se incluirán los expedientes de los pacientes con EII que cuenten con un diagnóstico clínico, endoscópico, radiológico e histológico según corresponda.

### **12.2 Población de estudio.**

Pacientes mayores de 18 años, del sexo masculino o femenino, con el diagnóstico de EII de forma clínica, endoscópica, histológica y/o radiológica, que se encuentran en la clínica de EII del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E.

### **12.3 Universo de trabajo**

Pacientes adultos en seguimiento en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E.

### **12.4 Tiempo de ejecución.**

Seis meses.

### **12.5 Esquema de selección.**

#### **12.5.1 Definición del grupo control.**

No es necesario definir grupo control por ser un estudio observacional.

#### **12.5.2 Definición del grupo a intervenir.**

No se realizará intervención alguna.

### **Criterios de inclusión.**

- 1- Pacientes adultos mayores de 18 años.
- 2- Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal clínica, endoscópica, histológica y/o radiológica: enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa crónica idiopática en cualquier estadio de actividad o remisión que acepten ser incluidos en el estudio.

#### **12.5.4 Criterios de exclusión.**

- 1- Expedientes incompletos.
- 2- Pacientes con consumo de alcohol: mujeres 20-40 g/d; hombres 40-60 g/d.
- 3- Pacientes con consumo de sustancias tóxicas.

#### **12.5.5 Criterios de eliminación.**

Recolección de datos incompleta durante el desarrollo del protocolo.

## 12.6 Tipo de muestreo.

### 12.6.1 Muestreo no probabilístico.

Se utilizará un muestreo consecutivo de pacientes con EII que se encuentran en la clínica de EII del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E. de julio 2021 a septiembre de 2021.

## 12.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Cálculo de una proporción

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Tamaño de muestra: 87 pacientes.

## 12.8 Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Sexo</b>	Condición de hombre o mujer	Cualitativa, dicotómica.	Masculino, femenino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido del nacimiento a la fecha actual.	Cuantitativa, discreta.	Años
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>	Comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI).	Cualitativa, dicotómica	CUCI, Crohn colitis indeterminada.
<b>Clasificación TRUE LOVE WITTS</b>	Criterios para clasificar el índice de actividad en CUCI	Cualitativa	Leve, moderada y severa
<b>CDAI</b>	Criterios para clasificar el índice de actividad en EC	Cuantitativo	Remisión, enfermedad moderada a severa
<b>Infección por SARS-COV-2</b>	Resultado de una prueba validada para detección de infección activa por SARS-COV-2 como PCR, antígenos, etc	Cualitativa dicotómica	Sí, No
<b>Tratamiento con biológicos</b>	Infliximab Certolizumab Adalimumab Vedolizumab Ustekinumab	Cualitativa, dicotómica	Presente Ausente
<b>Prueba de detección por COVID</b>	PCR: Detecta la presencia de material genético del virus, la muestra para el análisis se obtiene de la faringe y nasofaringe. Antígeno: Detecta la presencia de ciertas proteínas en el virus causante de la enfermedad COVID 19, a través de una muestra que se obtiene de la nasofaringe.	Nominal	-PCR -Antígeno -Ninguna
<b>Índice de Charlson</b>	El índice de Charlson, descrito en 1987. Define diversas condiciones clínicas que predicen la mortalidad al año1. Consta de 19 comorbilidades	Cuantitativa, discreta	1, 2, 3, 4, 5...

	predefinidas a las que se asigna un valor.		
<b>Síntomas de COVID-19</b>	Fiebre, tos seca, fatiga, faringodinia, diarrea, cefalea, anosmia, ageusia, disnea, mialgias, artralgias, dolor torácico, congestión nasal, rinorrea.	Dicotómica	Si, No
<b>MODIFICACION DEL PATRON EVACUATORIO DURANTE LA INFECCION</b>	Diferencia mayor a 1 número en la escala de Bristol con respecto al patrón habitual, durante la infección por SARS-COV-2	Dicotómica	Sí, No
<b>USO DE OXIGENO</b>	Requerimiento de uso de oxígeno suplementario en cualquier modalidad de suministro (tanque de oxígeno, concentrador de oxígeno) a través de cualquier dispositivo de administración (puntas nasales, mascarilla, etc).	Dicotómica	Si, No
<b>Hospitalización por COVID-19</b>	Que requiriera hospitalización por COVID-19 o una complicación asociada a la infección, bajo el criterio de un médico	Dicotómica	Si, No
<b>Necesidad de modificación de tratamiento de EII durante la pandemia</b>	Que el paciente tuviera que modificar su tratamiento de EII durante la pandemia de SARS-COV-2, por decisión propia o indicación médica	Dicotómica	Si, No
<b>Reactivación o exacerbación de la enfermedad durante la pandemia de SARS-CoV 2</b>	Reactivación de la enfermedad o aumento de actividad en los scores de CUCI o EC respectivos, durante la pandemia con respecto al estado de la enfermedad prepandemia.	Dicotómica	Si, No
<b>Vacunación para SARS-CoV-2</b>	Haber recibido alguno de los esquemas de vacunación para SARS-Cov-2 disponibles, avalados por la Secretaría de Salud o la OMS	Dicotómica	Si, No
<b>Cuestionario EEP-10-C</b>	La EEP-10-C se compone de 10 ítems; cada uno ofrece 5 opciones de respuesta: nunca,	Cuantitativa, discreta	1, 2, 3, 4,...

	<p>casi nunca, de vez en cuando, casi siempre y siempre. Los ítems 1, 2, 3, 6, 9 y 10 se califican de manera directa de 0 a 4 y los ítems 4, 5, 7 y 8, a la inversa, de 4 a 0. Punto de corte <math>\geq 25</math> para alto estrés percibido relacionado con COVID-19.</p>		
--	---	--	--

### **12.9 Técnicas y procedimientos a emplear.**

Se recabará la siguiente información de los expedientes y por vía telefónica, y se recopilarán en Excel para así realizar el análisis:

1. Datos personales del paciente (género, edad)
2. Fecha de diagnóstico de la EII
3. Qué tipo de EII tiene cada uno de los pacientes (CUCI o EC)
4. Diagnóstico de COVID-19.
5. Prueba diagnóstica de SARS-COV-2.
6. Criterios para clasificación de índices de actividad de la enfermedad, como son el CDAI en EC y True Love Witts en CUCI.
7. Tipo de terapia utilizada por cada paciente con EII.
8. Puntuación de cuestionario EEP-10-C.

### **12.10 Procesamiento y análisis estadístico.**

Se realizará el análisis mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central, frecuencias; obteniendo información numérica para orientar las conclusiones. Se realizará el registro en hoja de cálculo de Excel, el análisis estadístico se realizará en el programa SPSS.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

El presente estudio no requiere consentimiento informado, ya que se realizará revisión expedientes únicamente, y en ellos ya se encontrará el consentimiento informado. No se intervendrá ni diagnóstica ni terapéuticamente en ningún momento de forma prospectiva.

El presente estudio no tiene ningún conflicto de intereses por parte del autor principal ni de los colaboradores.

## **RECURSOS.**

Todos los recursos humanos y materiales serán proporcionados por el servicio de Gastroenterología del CMN 20 de noviembre.

### **16.1 RECURSOS HUMANOS.**

- Médico residente de tercer año de gastroenterología del CMN 20 de noviembre.
- Médico adscrito de gastroenterología del CMN 20 de noviembre e investigador clínico.

### **16.2 RECURSOS MATERIALES.**

- Expedientes físicos y/o electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet, así como los paquetes informáticos mencionados previamente para realizar el análisis correspondiente.

<b>1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.</b>					
<b>Actividad</b>	<b>Junio 2021</b>	<b>Julio 2021</b>	<b>Agosto 2021</b>	<b>Sept. 2021</b>	<b>Octubre 2021</b>
Elaboración de proyecto.					
Aprobación de proyecto					
Recolección de datos.					
Análisis de resultados					
Conclusión y presentación de resultados					
Ingresar a comité editorial de revista indexada para publicación					

## RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes con diagnóstico de EII (73% fueron CUCI y 27% EC), de los cuales el 52.4% correspondió al sexo femenino (n=33) y el 47.6% al sexo masculino (n=30). La edad promedio fue de 51.5±17.0 años. De la población estudiada, solo el 15.9% tenían antecedente de tabaquismo, siendo 17.3% de los pacientes con CUCI y 11.7% de los que padecían EC.

En cuanto a la terapia utilizada para la enfermedad inflamatoria, se puede decir de manera global que el 73% de los pacientes se encontraba con terapia biológica (n=46) y el 27% con terapia convencional (n=17). De los pacientes con CUCI el 65% se encontraba con alguna terapia biológica mientras que de los pacientes con EC fue alrededor del 94%. (Tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes con EII del CMN 20 de Noviembre

	Total n = 63 (%)	CUCI n = 46 (73%)	EC n = 17 (27%)
<b>Sexo</b>			
Femenino n(%)	33 (52.4)	22 (47.8)	11 (64.7)
Masculino n(%)	30 (47.6)	24 (52.2)	6 (35.3)
<b>Edad (media)</b>	51.5±17	50.9± 16.5	53.35±11.1
<b>Tabaquismo</b>	10 (15.9)	8 (17.3)	2 (11.7)
<b>Tratamiento</b>			
<b>Biológico</b>	46 (73)	30 (65)	16 (94)
<b>Convencional</b>	17 (27)	16 (35)	1 (6)

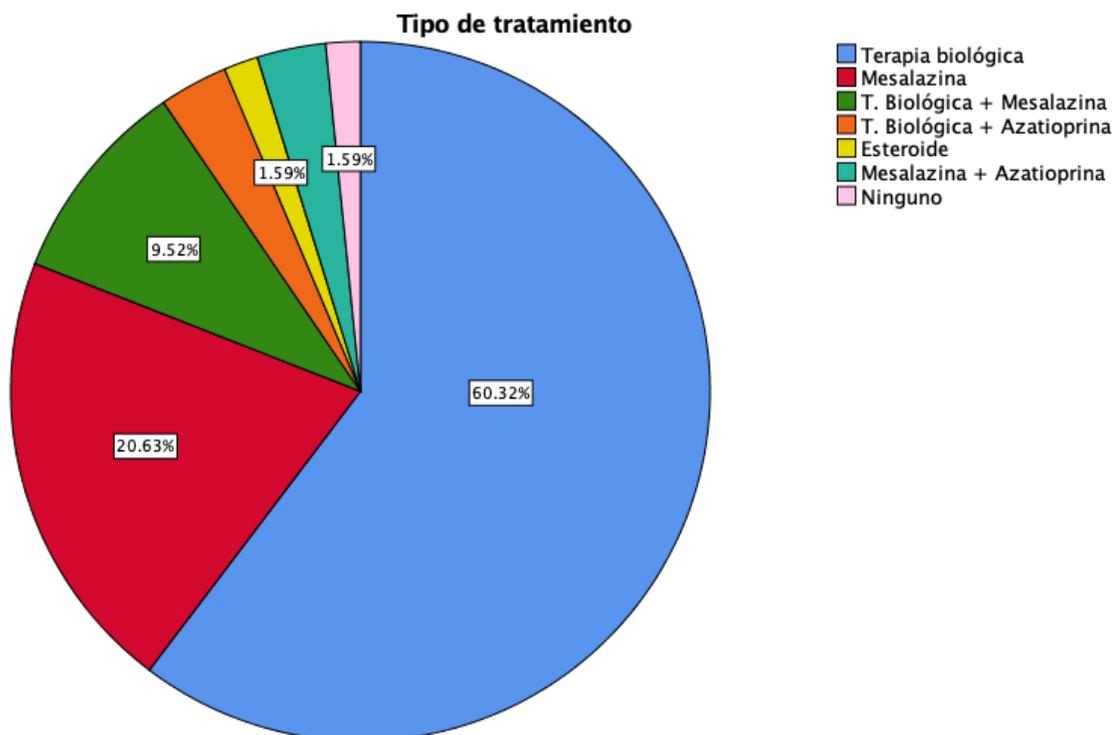
### Terapia para EII.

Del total de pacientes que tenían algún tipo de terapia biológica el 60.3% tenían únicamente un anticuerpo monoclonal como monoterapia para su EII (n=38). En cuanto a la combinación de un biológico con un medicamento 5-ASA se identificó al 9.5% de nuestra muestra. El uso concomitante de terapia biológica y azatioprina solo se observó en el 3.2% de los pacientes incluidos en el presente estudio.

En el 20.6% se empleó 5-ASA como monoterapia, mientras que la combinación de este con azatioprina solo estuvo presente en el 3.2% de los pacientes. Solo el 1.6% de la muestra utilizaba esteroide como monoterapia al momento de la recolección de datos. (Figura 1).

### Infección por Sars-CoV-2.

Las características con respecto a la infección por Sars-CoV-2 en nuestra población de pacientes están enlistadas en la tabla 2, donde vemos que la prevalencia de esta fue del 23.8% (n=15), siendo el 21.7% de los pacientes con CUCI y 29.4% de los pacientes con EC.



**Figura 1.** Gráfica de distribución de tipo de tratamiento empleado para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

En cuanto a los pacientes con CUCI que tuvieron infección por Sars-CoV-2: el 90% se realizó alguna prueba diagnóstica de las cuales el 100% fueron PCR, el 30% fueron asintomáticos, 40% tuvo modificación de su patrón evacuatorio (cambio de 2 o más puntos en la escala de Bristol), solo el 6.6% requirió oxígeno suplementario y ninguno tuvo que ser hospitalizado por COVID-19.

Con respecto a los pacientes con EC infectados por Sars-CoV-2: el 60% se realizó prueba diagnóstica de las cuales el 66.6% fueron prueba de antígeno, el 100% tuvieron una presentación clínica sintomática (COVID-19) en su forma leve, y el 60% sufrió modificación en su patrón evacuatorio durante la infección; ninguno requirió oxígeno suplementario ni hospitalización por COVID-19. (Tabla 2).

### **Características de la EII durante la pandemia.**

Durante el período de pandemia comprendido desde su inicio hasta el 31 de diciembre de 2021, 31.7% de los pacientes con EII modificaron su tratamiento de base; de estos el 80% fueron pacientes con CUCI.

El 31.7% de nuestra muestra tuvo exacerbación o reactivación de la EII, de los cuales el 75% fueron pacientes con CUCI.

El 93.7% de los pacientes recibieron vacunación contra Sars-CoV-2 como parte de la campaña nacional de vacunación que se ha implementado durante la pandemia. Al 31 de diciembre de 2021, el 94% de los pacientes vacunados tenían ya un esquema de vacunación completo.

**Tabla 2: Características de la infección por Sars-CoV-2**

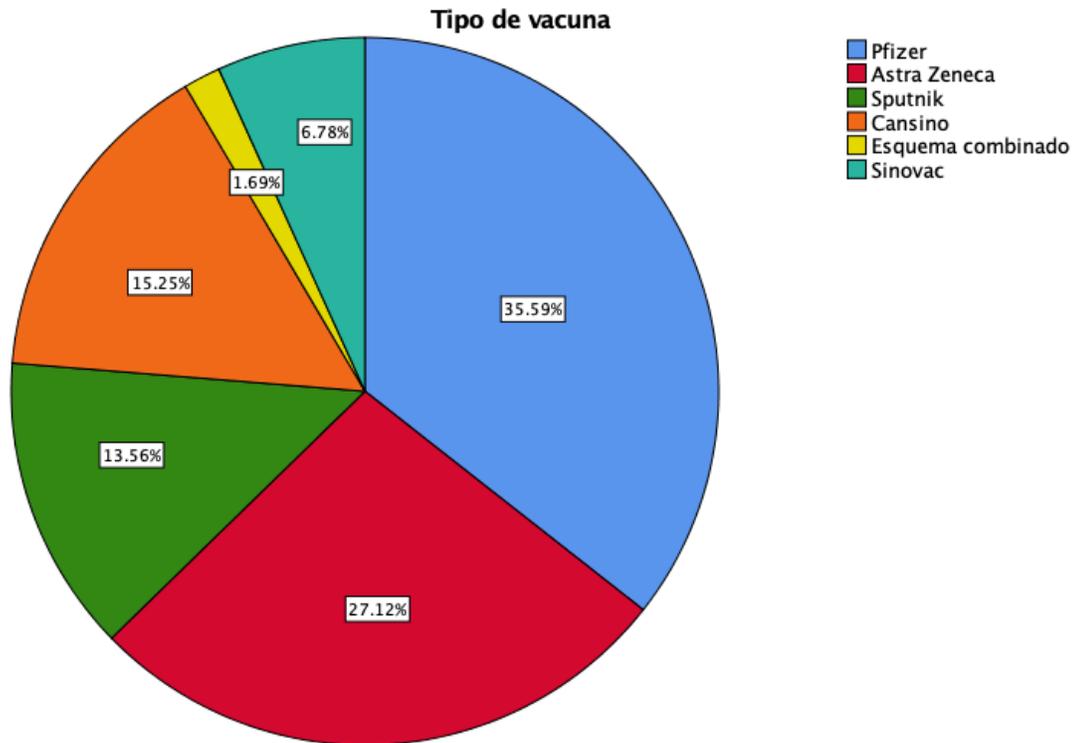
	Total de la población n = 63 (%)	CUCI n= 46 (73%)	EC n = 17 (23%)
<b>Infección por Sars-CoV-2</b>			
Presente	15 (23.8)	10 (21.7)	5 (29.4)
Ausente	48 (76.2)	36 (78.3)	12 (70.6)
<b>Prueba diagnóstica</b>			
Si	12 (80)	9 (90)	3 (60)
No	3 (20)	1 (10)	2 (40)
<b>Tipo de prueba</b>			
PCR	10 (83.3)	9 (100)	1 (33.3)
Antígeno	2 (16.7)	0 (0)	2 (66.6)
<b>Presentación clínica</b>			
Sintomáticos	12	7 (70)	5 (100)
Asintomáticos	3	3 (30)	0 (0)
<b>Modificación de patrón evacuatorio durante la infección</b>			
Si	6 (40)	3 (30)	3 (60)
No	9 (60)	7 (70)	2 (40)
<b>Uso de oxígeno suplementario</b>			
Si	1 (6.6)	1 (10)	0 (0)
No	14 (93.3)	9 (90)	5 (0)

### **Características de la vacunación para Sars-CoV-2.**

De los 59 pacientes que fueron vacunados en el período de estudio, el 94% tuvo un esquema completo.

La vacuna más empleada fue PFIZER con un 35.5% de nuestra muestra, seguida de Astra Zeneca con un 27.1% y Cansino el 15.2%. También se identificó la aplicación de Sputnik en un 13.5% de los pacientes, así como Sinovac en un 6.7%; un paciente recibió más de un esquema. (Figura 2).

41 pacientes del total de vacunados (69.4%) presentaron alguna reacción o evento adverso a la vacuna administrada. El evento adverso más frecuente fue dolor en el brazo donde se aplicó la vacuna, el cual se presentó en el 47.4% de los vacunados. El síntoma de fatiga se presentó en el 20.3% de los pacientes y la fiebre en un 18.6%. En menor frecuencia se presentaron cefalea (10.1%), mialgias (10.1%), artralgias (5%) y eritema (1.6%).



**Figura 2. Tipo de Vacuna administrada a los pacientes con EII.**

### **Estrés durante la pandemia.**

De los 63 pacientes entrevistados, el 100% respondió el cuestionario de la versión modificada de la escala de estrés percibido (EPP-10) relacionada con el COVID-19 (EPP-10-C). Se encontró que la media de puntuación fue de 14.2% con una DE de 7.9. Al usarse el punto de corte sugerido por Campo-Arias A. y cols. de 25 o más puntos, solo el 9.5% de los pacientes presentaban un alto estrés percibido durante la pandemia, lo cual es incluso ligeramente menor a la población general.

### **Asociaciones con la infección por Sars-CoV-2.**

Al analizar los datos obtenidos se observó que no hubo asociación entre el sexo del paciente y la infección por Sars-CoV-2 (OR 0.74; IC 0.23-2.36, p 0.76), así como tampoco para el antecedente de tabaquismo (OR 1.51; IC 0.33-6.87, p 0.68). En cuanto al tipo de EII tampoco se encontró asociación, presentando un OR de 0.66 (IC 0.19-2.34, p 0.52), como tampoco hubo para el uso de terapia biológica con un OR de 1.02 (IC 0.27-3.78, p 1.0).

Una escala mayor a 25 en el EPP-10-C no se asoció con el tipo de EII (p=0.66).

El uso de terapia biológica tampoco se asoció con la presencia de reacciones adversas a la vacunación (p=1.0).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se valoró la prevalencia de infección por Sars-CoV-2 en los pacientes de la clínica de enfermedad inflamatoria intestinal y la asociación que tuvo sobre el desenlace de ésta y sus subtipos, así como también se caracterizó el comportamiento de la población durante la pandemia. En el análisis estadístico se valoró la asociación entre las características demográficas de los pacientes y la infección por Sars-CoV-2, así como del tipo de EII y la terapia biológica con la infección y los eventos adversos a la vacuna, todo esto sin encontrar relación estadísticamente significativa.

En el estudio de Lukin y colaboradores se recabó una cohorte de todos los pacientes positivos para COVID-19 en dos hospitales de Nueva York. Entre los pacientes con EII ocurrió con mayor frecuencia diarrea, mientras que los desenlaces negativos (un compuesto de muerte, ingreso a la unidad de terapia intensiva o intubación) no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos. Además, en una cohorte longitudinal separada de 119 pacientes con EII activa, 24 fueron diagnosticados con COVID-19 (20%), una tasa consistente con las estimadas en la población general de ese sitio geográfico<sup>19</sup>. En nuestro estudio se encontró una prevalencia similar con 23.8% de los pacientes habiendo presentado infección por Sars-CoV-2.

En primeros datos publicados en el grupo de estudio de SECURE-IBD en pacientes con EII de 33 países la tasa de letalidad fue baja (3%), y aproximadamente el 7% de los casos presentó un resultado combinado de ingreso en la unidad de terapia intensiva, apoyo ventilatorio y/o muerte. En cuanto a los factores de riesgo para desenlaces adversos, algunos de ellos fueron los esperados (mayor edad y número de comorbilidades) mientras que otros estaban relacionados con los tratamientos para EII, particularmente el uso de corticosteroides sistémicos y 5-ASA / sulfasalazina. El uso de anti-TNF no fue un factor de riesgo independiente para la forma más grave de COVID-19, como tampoco el uso de otros biológicos pareció estar relacionado con peores resultados<sup>24</sup>. En nuestro estudio la población se comportó de manera aún más favorable pues no hubo fatalidad, ni necesidad de hospitalización o ingreso a la unidad de terapia intensiva en los pacientes incluidos, y solo uno de ellos requirió oxígeno suplementario el cual se discontinuó después de la tercera semana.

En un metaanálisis de Singh y colaboradores, la tasa de incidencia combinada de COVID-19 por 1000 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y la población general fue de 4.02 (IC 95%, 1.44-11.17) y 6.59 (3.25-13.35), respectivamente, sin aumento del riesgo relativo (0,47; 0,18-1,26) en la EII. El riesgo relativo de adquirir COVID-19 no fue diferente entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (1.03, 0.62-1.71). La proporción combinada de pacientes con EII COVID-19 positivos que requirieron hospitalización y cuidados en la unidad terapia intensiva fue del 27% y del 5%, mientras que la mortalidad combinada fue del 4,27%. El riesgo de desenlaces adversos fue mayor en CUCI en comparación con la EC. Los riesgos relativos de hospitalización, ingreso a la unidad de terapia intensiva y mortalidad fueron menores para los pacientes con agentes biológicos pero mayores con la

terapia con esteroides o 5-aminosalicilato. Con nuestros pacientes el riesgo de infección tampoco se relacionó con el tipo de EII, ni con el uso de biológicos. Solo un paciente de nuestra muestra tenía tratamiento con esteroide y no tuvo infección por Sars-CoV-2 en el tiempo del estudio<sup>22</sup>.

Agrawal y cols describieron los patrones de práctica de los médicos para mantener o continuar la terapia de EII en el contexto de la infección por COVID-19; se interrumpieron los medicamentos para la EII en 34.6 de los casos. Al someter los datos a análisis bivariados y multivariados, un diagnóstico de colitis ulcerosa o EII no especificada se asociaron con una menor probabilidad de suspender la medicación en comparación con la enfermedad de Crohn (odds ratio ajustada [ORa] 0,6; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,48; 0,75). Nuestra muestra se comportó de manera similar, el 31.7% de los pacientes con EII modificaron su tratamiento de base; de estos el 80% fueron pacientes con CUCI, lo cual se puede deber a que en nuestro medio y en nuestra muestra el CUCI tiene bastante más prevalencia que la enfermedad de Crohn<sup>20</sup>.

Las recomendaciones por organismos internacionales en general coinciden con que las vacunas no se asocian con la aparición ni exacerbación de EII y que es seguro recibir vacunas de virus no vivos. Al tener el mismo riesgo de infección que la población general, los pacientes con EII deberían ser vacunados lo más pronto posible, sin importar la actividad de la enfermedad ni el momento del tratamiento. En nuestros pacientes el 93.7% estaban vacunados contra Sars-CoV-2 y de estos el 94% de los pacientes tenían ya un esquema de vacunación completo. Esto probablemente se deba a las recomendaciones emitidas por el médico a los pacientes durante el seguimiento en la consulta externa lo que se tradujo en más información acerca de los beneficios de la vacunación, conforme a los lineamientos internacionales.

41 pacientes del total de vacunados (69.4%) presentaron alguna reacción o evento adverso a la vacuna administrada. El evento adverso más reportado fue dolor en el brazo donde se aplicó la vacuna, en el 47.4% de los sujetos. La fatiga se presentó en el 20.3% de los pacientes y la fiebre en un 18.6%. Parece que los efectos adversos son menores en nuestra población lo cual puede deberse al mayor número de pacientes con terapia biológica, lo cual se ha asociado a una respuesta sistémica disminuida a la vacuna, incluso requiriendo una dosis extra para seroconversión en algunos estudios.

En población latina el instrumento PSS-10 ha sido adaptado en el contexto de la pandemia de Sars-Cov-2, pero aún no había sido utilizado en población con EII. En nuestro estudio se realizó el cuestionario a nuestros pacientes de la clínica de EII encontrando que la media de puntuación fue de 14.2% con una DE de 7.9. Al usarse el punto de corte sugerido por Campo-Arias A. y cols. de 25 o más puntos, solo el 9.5% de los pacientes presentaban un estrés percibido alto durante la pandemia. Esto puede deberse a que la población cautiva de la consulta de EII presenta una muy buena relación médico-paciente y suelen ser muy responsables con respecto a su enfermedad, lo cual se traduce en un mejor seguimiento y más actualización

de información para el paciente, ofreciendo mayor sensación de seguridad acerca de la interacción entre la EII, la terapia implementada y el riesgo de COVID-19 y sus desenlaces.

Las limitaciones del presente estudio se relacionan en parte con que nuestra muestra es pequeña, además de representar únicamente a un solo centro hospitalario, lo que puede no ser representativo de otras unidades en el país ni de otros países de Latinoamérica. Adicionalmente no fue posible evaluar al paciente en el momento de la infección por lo que todos los datos son recolectados a posteriori, con el subsecuente riesgo de sesgos.

La fortaleza es la representación de una población mexicana, con acceso a servicios de salud de manera frecuente y de calidad lo cual conlleva un adecuado seguimiento y la posibilidad de recabar datos por lo demás fiables.

## **CONCLUSIONES.**

En nuestro estudio se encontró una prevalencia de 23.8% de pacientes con infección por Sars-CoV-2, lo cual es similar a los estudios americanos durante el primer año de pandemia y no fue mayor a la prevalencia reportada en América Latina. La infección por Sars-Cov-2 en nuestra población con EII se comportó de manera aún más favorable con respecto a la reportada en la literatura pues no hubo fatalidad, ni necesidad de hospitalización o ingreso a la unidad de terapia intensiva. El riesgo de infección no se relacionó con el tipo de EII, ni con el uso de terapia biológica. En nuestra población hubo una buena tasa de vacunación pues más del 90% estaban vacunados contra Sars-CoV-2 y de estos más del 90% tenían ya un esquema de vacunación completo. Poco menos del 10% de los pacientes presentaban un estrés percibido alto durante la pandemia.

El presente estudio y los datos obtenidos permitirán poder llevar a cabo las consideraciones necesarias y lograr una adecuada prevención, tratamiento y seguimiento de cada paciente en las siguientes etapas de la pandemia o en otros eventos epidemiológicos similares. Sería ideal extender el estudio a otros centros de EII con la intención de identificar si se replica el comportamiento en otra población de estudio. Con base en los hallazgos, es posible proponer estrategias para la atención de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal durante la pandemia de Sars-CoV-2 y otras similares en el futuro. La información que arroja nuestro trabajo se suma a la literatura existente y aumentará el acceso a la información útil para el manejo de pacientes con EII en el contexto de infección por Sars-CoV-2. En lo subsecuente, continuar la investigación en esta área permitirá proporcionar una perspectiva del impacto que la pandemia ha representado para los pacientes de EII del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, lo cual se traducirá en poder dar una mejor atención a los derechohabientes en las siguientes etapas de la pandemia y posterior a esta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46–84.
2. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2018;83(2):144–67.
3. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92.
4. Fourie S, Jackson D, Aveyard H. Living with Inflammatory Bowel Disease: A review of qualitative research studies. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2018;87(March):149–56.
5. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses - Part II. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(5):966–76.
6. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses - Part i. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742–51.
7. Graff LA, Clara I, Walker JR, Lix L, Carr R, Miller N, et al. Changes in Fatigue Over 2 Years Are Associated With Activity of Inflammatory Bowel Disease and Psychological Factors. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013;11(9):1140–6.
8. Le Berre C, Peyrin-Biroulet L, Buisson A, Olympie A, Ravel MH, Bienenfeld C, et al. Impact of inflammatory bowel diseases on working life: A French nationwide survey. *Dig Liver Dis*. 2019;51(7):961–6.
9. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(11):1748–53.
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
11. Zhou P, Yang X Lou, 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(7798):270–3.
12. Hunt RH, East JE, Lanas A, Malfertheiner P, Satsangi J, Scarpignato C, et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. *Dig Dis*. 2021;39(2):119–39.
13. Sultan K, Mone A, Durbin L, Khuwaja S, Swaminath A. Review of inflammatory bowel disease and COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2020;26(37):5534–42.
14. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez A, et al. Inflammatory bowel disease in Mexico: Epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85(3):246–56.

15. de León-Rendón JL, Hurtado-Salazar C, Yamamoto-Furusho JK. Aspects of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic and general considerations. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020;85(3):295–302.
16. Allocca M, Fiorino G, Zallot C, Furfaro F, Gilardi D, Radice S, et al. Incidence and Patterns of COVID-19 Among Inflammatory Bowel Disease Patients From the Nancy and Milan Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2134–5.
17. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, Allocca M, Massari A, Gerardi V, et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: An IG-IBD study. *Gut.* 2020;69(7):1213–7.
18. Gubatan J, Levitte S, Balabanis T, Patel A, Sharma A, Habtezion A. SARS-CoV-2 Testing, Prevalence, and Predictors of COVID-19 in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Northern California. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1141-1144.e2.
19. Lukin DJ, Kumar A, Hajifathalian K, Sharaiha RZ, Scherl EJ, Longman RS, et al. Baseline Disease Activity and Steroid Therapy Stratify Risk of COVID-19 in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1541-1544.e2.
20. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology.* 2020;159(2):481-491.e3.
21. Macaluso FS, Orlando A. COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical data. *Dig Liver Dis [Internet].* 2020;52(11):1222–7.
22. Singh AK, Jena A, Kumar-M P, Sharma V, Sebastian S. Risk and outcomes of coronavirus disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J.* 2021;9(2):159–76.
23. Sebastian S, Walker GJ, Kennedy NA, Conley TE, Patel K V., Subramanian S, et al. Assessment, endoscopy, and treatment in patients with acute severe ulcerative colitis during the COVID-19 pandemic (PROTECT-ASUC): a multicentre, observational, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(4):271–81.
24. Agrawal M, Brenner EJ, Zhang X, Colombel JF, Kappelman MD, Ungaro RC, et al. Physician practice patterns in holding inflammatory bowel disease medications due to COVID-19, in the SECURE-IBD Registry. *J Crohn's Colitis.* 2021;15(5):860–3.
25. Khan N, Mahmud N, Trivedi C, Reinisch W, Lewis JD. Risk factors for SARS-CoV-2 infection and course of COVID-19 disease in patients with IBD in the Veterans Affairs Healthcare System. *Gut.* 2021;70(9):1657–64.
26. Derikx LAAP, Lantinga MA, De Jong DJ, Van Dop WA, Creemers RH, Römkens TEH, et al. Clinical Outcomes of Covid-19 in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *J Crohn's Colitis.* 2021;15(4):529–39.
27. Bossa F, Carparelli S, Latiano A, Palmieri O, Tavano F, Panza A, et al. Impact of the COVID-19 outbreak and the serum prevalence of SARS-CoV-2

- antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with biologic drugs. *Dig Liver Dis.* 2021;53(3):277–82.
28. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DPB, Rai V, Krammer F, Rubin DT, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: Recommendations from an international consensus meeting. *Gut.* 2021;70(4):635–40.
  29. Alexander JL, Moran GW, Gaya DR, Raine T, Hart A, Kennedy NA, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):218–24.
  30. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut.* 2021;70(5):865–75.
  31. Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C, et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut.* 2021;70(10):1884–93.
  32. Refaie E, García S, Jesús S, Domínguez M, Gargallo-puyuelo CJ, Lario L, et al. Impact of the lockdown period due to the COVID-19 pandemic in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;45(January):114–22.
  33. El-Dallal M, Saroufim A, Systrom H, Ballou S, Cheifetz AS, Feuerstein JD. Fr102 Assessing the repercussions of covid-19 pandemic on disease management, physical, and emotional well-being in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2021;160(6):S-219.
  34. El-Dallal M, Saroufim A, Systrom H, Ballou S, Cheifetz AS, Feuerstein JD. Fr103 Stratifying the impact of covid-19 pandemic on the emotional and physical well-being of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2021;160(6):S-219-S-220.
  35. Hernández-García F, Góngora Gómez O, González-Velázquez VE, Pedraza-Rodríguez EM, Zamora-Fung R, Lazo Herrera LA. Perceived Stress by Students of the Medical Sciences in Cuba Toward the COVID-19 Pandemic: Results of an Online Survey. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2021;50(3):176–83.
  36. Campo-Arias A, Pedrozo-Cortés MJ, Pedrozo-Pupo JC. Pandemic-Related Perceived Stress Scale of COVID-19: An exploration of online psychometric performance | Escala de estrés percibido relacionado con la pandemia de COVID-19: una exploración del desempeño psicométrico en línea. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2020;49(4):229–30.