



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

“Infección por SARS-CoV-2 en
pacientes con enfermedad
reumatológica en el Hospital Infantil de
México Federico Gómez”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Ana Karen Primero Nieto

TUTORES:

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
DRA. SANDRA RODRIGUEZ AGUAYO

M. EN C. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



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.

JEFE DE ENSEÑANZA
DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTO DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

DIRECTOR DE TESIS
DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS
DRA. SANDRA RODRIGUEZ AGUAYO
MÉDICO ADSCRITO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASESOR METODOLÓGICO
M. EN C. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ
MÉDICO ADSCRITO A OFICINA DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

DEDICATORIA

A mis padres, hermanos y familia, que con su amor y apoyo incondicional impulsan mi vida.

I.ÍNDICE

II. RESUMEN	2
III. ANTECEDENTES	3
IV. MARCO TEÓRICO	4
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
VII. JUSTIFICACIÓN.....	13
VIII. HIPÓTESIS.....	14
IX. OBJETIVOS.....	15
X. METODOLOGÍA	17
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
XII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	18
XIII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	19
XIV. RESULTADOS	23
XV. DISCUSIÓN.....	26
XVI. CONCLUSIONES.....	29
XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
XIX. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	35
XX: ANEXOS.....	36

II. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El virus de SARS-CoV-2 afecta a pacientes de cualquier edad, lo que incluye también a la población pediátrica y los que padecen alguna enfermedad reumatológica. Muchos de estos niños llevan tratamientos de los llamados inmunosupresores con medicamentos como los esteroides, metotrexato u otras drogas modificadoras de la actividad reumática, así como terapia biológica, por lo que pueden catalogarse como pacientes “de riesgo” de manera especial. Ante el impacto a nivel mundial de COVID 19, y la actual pandemia en curso, que condiciona la muerte de millones de personas a nivel mundial, es importante conocer el curso clínico de los pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica durante su infección por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS: Describir las características sociodemográficas, clínicas y el desenlace de pacientes con enfermedad reumatológica durante la infección por SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS: Descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

RESULTADOS. Se identificaron 34 casos: 14 (41%) requirieron hospitalización y 20 (59%) recibieron tratamiento ambulatorio. La mediana de edad es de 12.5 años (8-16). El género más frecuente que cursó con infección por SARS-CoV-2 es el sexo femenino con el 73% y el 27% del género masculino. El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la enfermedad más frecuente con el 14%. La enfermedad reumatológica que con más frecuencia se requirió hospitalización fue LES en un 21%, seguida de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos con un 14%, y resto de enfermedades con el 7%. De los 34 pacientes totales con infección por SARS-CoV-2, 19 de ellos cursaban con enfermedad inactiva (55%), mientras que 15 de los pacientes (44%) con enfermedad activa. La enfermedad inactiva fue más frecuente en el grupo de hospitalizados (57%). Las comorbilidades reportadas consistieron en hipertensión arterial secundaria (n = 7), enfermedad renal crónica (n=3), desnutrición crónica agudizada (n=2) . Entre los medicamentos mayormente reportados fueron hidroxiclороquina (56%), micofenolato de mofetilo (32%), ciclofosfamida (20%), azatioprina (17%), metotrexato (14%). En el grupo de los biológicos se encuentran tocilizumab (12%) y rituximab (3%). El 42% de los

pacientes que requirieron hospitalización contaban con un consumo de prednisona a dosis inmunosupresora. Entre los síntomas informados por los pacientes, siete pacientes (20%) estaban asintomáticos, el mayor síntoma registrado fue tos, con trece pacientes (38%), diez (29%) pacientes presentaron fiebre, seis (17%) pacientes con rinorrea, seis pacientes cefalea (17%), cinco (14%) pacientes con dolor abdominal, cinco (14%) pacientes con odinoafagia, otros síntomas registrados diarrea, adinamia, vómito, artralgias, astenia, dolor torácico, e hiporexia.

CONCLUSIONES: Es importante mencionar que nuestra población de estudio es no vacunada al momento de presentar infección por SARS-CoV-2. La vacunación en México para pacientes entre 12 a 18 años con alguna comorbilidad inició a partir de octubre 2021, y para pacientes menores de 12 años con comorbilidad aún no se ha iniciado. Además el curso de la pandemia se presentó en cuatro oleadas, de las cuales cada una presenta características distintas en cuanto a su evolución, virulencia, temporalidad y mortalidad, llegando a considerar que estas variaciones y limitantes modifica los resultados obtenidos.

III. ANTECEDENTES

Desde el brote inicial en la ciudad de Wuhan en diciembre de 2019, la pandemia por la enfermedad por coronavirus (COVID-19) ha puesto una enorme carga sobre los sistemas de salud, además de seguir siendo una gran amenaza para todos los seres humanos.¹ A más de dos años de la detección de los primeros casos, la pandemia continúa activa, aunque actualmente el panorama es diferente pues se continúa estudiando la epidemiología de la enfermedad y se cuenta con una variedad de vacunas disponibles, asimismo, las variantes plantean más retos.²

Hasta la semana epidemiológica 52 del 2022, se han registrado 287,441,128 casos acumulados de COVID-19, lo que representa 3,702.18 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial. La cifra oficial de defunciones por COVID-19 es de 5,434,118. Las regiones que más acumulan defunciones son América (44.38%) y Europa (30.78%) con una tasa de letalidad (T.L.) global calculada de 1.89%. En México, la notificación de los casos totales acumulados para este corte de información ascienden a 3,943,789. La cifra oficial de defunciones es de 298 739. Por otro lado, la tasa de incidencia acumulada nacional es de 3057.9 casos por 100.000 habitantes.²

Las manifestaciones de COVID-19 varían desde infección asintomática, enfermedad respiratoria leve, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica.¹

El efecto de la pandemia ha sido tal, que ha surgido la necesidad de evaluar el impacto de COVID-19 en pacientes con diversas enfermedades, específicamente las autoinmunes. Si bien hay una gran cantidad de estudios con descripción de pacientes adultos con enfermedad reumatológica, pocos estudios se han descrito en pacientes pediátricos.

IV. MARCO TEÓRICO

Actualmente, la pandemia se destaca por la falta de datos sólidos que faciliten la comprensión de los resultados durante y después de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con afecciones reumáticas. Hasta el momento, se desconoce el curso de estas enfermedades autoinmunes preexistentes en pacientes afectados por el virus, incluidos aquellos bajo terapia inmunosupresora y biológica. De igual forma, no hay conocimiento del impacto de dichas terapias sobre la gravedad de la propia enfermedad viral, lo que genera incertidumbres con respecto al manejo de enfermedades crónicas.^{3,4}

Sobre las personas con enfermedades reumáticas, no es claro si pertenecen a una población vulnerable, si son de mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 o si tienen peores resultados, especialmente en nuestro país. En general, estudios indican que esta población parece tener resultados similares o ligeramente peores en comparación con aquellos sin enfermedad reumática. Sin embargo, pocos estudios han abordado previamente factores importantes relacionados con la enfermedad, como su actividad o los tratamientos.³

Durante la pandemia de Covid-19, los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico habían planteado una seria preocupación. La razón se debe a que este grupo de pacientes es conocido por tener un mayor riesgo de infecciones graves debido tanto a su sistema inmunitario como al daño orgánico asociado, así como a las terapias utilizadas.⁵

Un análisis de Strangfeld A. et al. sobre los pacientes incluidos en el registro de la Alianza Global de Reumatología COVID-19, siendo esta la colección más grande hasta la fecha de pacientes con enfermedades reumáticas y de COVID-19 en pacientes adultos; se reportó que la actividad moderada/alta de la enfermedad se asoció significativamente con la muerte relacionada con este virus, confirmando las recientes recomendaciones sobre la importancia de su control en las afecciones reumáticas durante COVID-19.^{3,6}

Otros factores asociados a la muerte fueron la edad avanzada, sexo masculino y la presencia de comorbilidades, lo que concuerda con lo informado por la población general.

En esta cohorte de pacientes con enfermedades reumáticas subyacentes, la tasa de mortalidad relacionada con la COVID-19 fue del 10,5%, claramente superior a la reportada en la población general por la mayoría de los países. Sin embargo, tal estudio no fue diseñado para calcular una estimación puntual precisa de la mortalidad. Los sesgos de notificación y diversos factores relacionados con la población, incluidas las tasas de prueba de COVID-19, podrían explicar esta cifra. ³

Respecto a los fármacos, en general, la mayoría de los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no se asociaron con mayores probabilidades de muerte, aunque el rituximab y la sulfasalazina fueron excepciones notables, esto se asoció a que regularmente existe una fusión de la terapia en combinación con sulfasalazina y en cuanto al rituximab se explicó que es por la administración en conjunto con metilprednisolona. Dosis equivalentes de prednisolona > 10 mg/día también se vincularon con la muerte por COVID-19. ³

Como segundo aspecto, la asociación de rituximab con resultados no favorecedores relacionados con COVID-19 es un hallazgo no informado previamente fuera de los informes de casos. Rituximab se une a CD20 en la superficie de las células B, agotando efectivamente este tipo de células e interfiere con el desarrollo de anticuerpos. Siendo así que el agotamiento de las células B comprometa potencialmente la inmunidad antiviral, incluido el desarrollo de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. ³

Hay que resaltar que, con los datos obtenidos en dicho estudio, no fue posible determinar el momento exacto de la infección después de la infusión de rituximab. No obstante, el reumatólogo a cargo consideró clínicamente que todos los pacientes habían estado expuestos a los efectos inmunológicos del fármaco en el momento del diagnóstico de COVID-19. La asociación entre rituximab y muerte

relacionada con COVID-19 también podría haber sido influenciada por la coadministración de metilprednisolona con rituximab.³

Del mismo modo, otro hallazgo que amerita más investigación es la mayor probabilidad de muerte encontrada con el tratamiento con sulfasalazina. Esta asociación también se ha presentado en los resultados de un registro internacional de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y COVID-19, donde el uso de sulfasalazina o 5-aminosalicilato (5-ASA) se relacionó con la enfermedad en su punto grave. Dicho hallazgo es sorprendente ya que generalmente se considera que la sulfasalazina tiene un bajo efecto inmunosupresor e investigaciones anteriores respaldan un efecto regulador inmunitario impulsado por la sulfasalazina o su metabolito 5-ASA contra otros virus de ARN. Sin embargo, no se debe hacer una interpretación causal de la asociación entre la sulfasalazina y la muerte relacionada con COVID-19.³

En otro sentido, Sözeri et al. realizó un estudio retrospectivo de marzo 2020 a octubre 2020 en un centro de referencia para enfermedades reumáticas en pacientes pediátricos llamado Hospital de Capacitación e Investigación de Umranuye, con un total de 4470 pacientes, de los cuales 87 pacientes (50 hombres, 37 mujeres; mediana de edad: 12 años; rango, 6,6 a 16 años) eran sospechosos de COVID-19. De estos, 56 (64,4%) pacientes fueron hospitalizados y 31 pacientes fueron seguidos sin hospitalización, la mayoría de ellos tenían síntomas gastrointestinales y del tracto respiratorio superior de leve a moderado. No se informó infección complicada por COVID-19 en pacientes reumáticos pediátricos con o sin medicamentos antireumáticos. Otro hallazgo es que el 20.7% de pacientes cumplieron los criterios clínicos de MIS-C, todos requirieron hospitalización y dos de ellos fallecieron.⁷

A partir de estudios realizado por Monti et al, en pacientes adultos, clasificados en dos grupos, en los cuales uno cursaba con enfermedad reumatológica y el segundo sin enfermedad reumatológica, se observó que tenían características clínicas y tasas de hospitalización similares.⁹

La conclusión del estudio realizado por Sözeri et al. arrojó que los pacientes reumáticos pediátricos no parecen presentar mayor riesgo de COVID-19 grave, al igual que los niños sanos. También refiere que, cuando estos pacientes reciben tratamiento biológico, no afecta la gravedad de la enfermedad, aunque todavía no es posible concluir que estos fármacos fueron protectores.⁷

Algunos informes en pacientes adultos con enfermedades reumáticas mostraron que el uso de un anti-factor de necrosis antitumoral (anti-TNF) tuvo un efecto protector sobre la evolución de las formas graves.⁸

En el estudio de Sözeri et al., los resultados no respaldan el papel protector de los medicamentos biológicos, similar a los estudios en adultos informados previamente. No obstante, sugieren que no hay riesgo de efectos secundarios que requieran el cese de estos medicamentos.⁸

Otro estudio que valoró el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en niños con enfermedad reumática bajo terapia biológica descrito por Sozeri B et al. describió una tasa global de hospitalización de 21.2%, mientras que el 78,8% de los pacientes recibieron atención ambulatoria. La presencia de fiebre y disnea resultaron ser factores de riesgo para hospitalización, asimismo, los pacientes hospitalizados más jóvenes, contaban con una duración más corta de la enfermedad, también se observó que los paciente hospitalizados tenían una tasa más alta de uso de esteroides en comparación con los pacientes ambulatorios.¹⁰ A su vez, una gran cohorte pediátrica de Turquía reveló una asociación entre tener una enfermedad subyacente y un curso severo de COVID-19.¹¹

Por otra parte, sin bien no se ha asociado una enfermedad reumatológica con mayor riesgo de muerte, en el estudio por Hyrich et al. de pacientes adultos, se dio a conocer un mayor riesgo de muerte entre pacientes con artritis reumática (AR), lupus eritematoso sistémico y psoriasis cuando se infectaron con SARS-CoV-2.¹²

Al igual que Strangfeld A et al., Gian Francesco et al. encontraron que 10 mg/día o una dosis más alta de exposición a glucocorticoides aumentaba el riesgo

de hospitalización, mientras que la tasa de hospitalización era menor en pacientes que usaban anti-TNF.¹³ Asimismo, se demostró que los pacientes con AR que recibieron rituximab o inhibidores de la cinasa de Janus presentaron un curso más severo de COVID-19 que aquellos tratados con anti-TNF.¹⁴

Haberman et al., desde su perspectiva, confirmaron que los resultados de COVID-19 fueron peores en pacientes con artritis inflamatoria que recibieron glucocorticoides, pero no difirieron en aquellos que usaron terapia anti citocina. Los datos sobre el curso clínico de pacientes pediátricos infectados con SARS-CoV-2 que estaban recibiendo algún fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico (bDMARD) es limitado.¹⁵

Un estudio de Turquía evaluó a 39 niños con una enfermedad reumática que se infectaron con SARS-CoV-2 mientras recibían medicamentos biológicos. Del total de pacientes, 21 eran sintomáticos y 18 asintomáticos. La tasa de hospitalización fue del 51,3% y la tasa de mortalidad del 2,5%.⁸

La investigación de Villacis-Núñez et al. en una población afroamericana informó sobre 55 casos de pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19 confirmado por laboratorio. En esta cohorte, la tasa de hospitalización fue del 18,2%. Se encontró que la etnia, la presencia de enfermedades cardiovasculares, la enfermedad reumática activa y el uso de dosis medias/altas de corticoides, micofenolato o rituximab se asociaron con un aumento de la probabilidad de hospitalización. Además, la fiebre, la disnea, el dolor torácico y el exantema fueron más comunes entre los pacientes hospitalizados. En consecuencia, mostraron que el uso de esteroides, la presencia de fiebre y la disnea fueron más comunes entre los pacientes hospitalizados. Se concluyó que los pacientes tratados con rituximab y tofacitinib tuvieron una hospitalización más prolongada.¹⁶

Recientemente, un registro nacional de productos biológicos en reumatología pediátrica de Alemania presentó los resultados de 76 pacientes con una enfermedad reumática e infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio. Entre estos casos, el 76% de los pacientes se les

administró un fármaco modificador de la enfermedad, 41% con fármacos biológicos y 11% con corticoides sistémicos. La conclusión fue que los niños con enfermedades reumáticas bajo diversos medicamentos tenían un comportamiento más leve en el curso de la infección por SARS-CoV-2 con resultados favorables. Del mismo modo, no demostraron ninguna asociación entre la actividad de la enfermedad subyacente y el curso de la COVID-19.¹⁷

A su vez, el estudio de Sozeri B et al, concluyó que los pacientes con comorbilidades subyacentes pueden tener un curso grave, independientemente del uso de biológicos.¹⁰

Durante la infección por SARS-CoV-2, la respuesta inmune aberrante juega un papel central, especialmente en los casos graves. De igual forma, se sabe que durante la infancia, tanto la morbilidad como la mortalidad de COVID-19 son comúnmente relacionadas con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS), en lugar a la infección primaria por SARS-CoV-2. Vale la pena señalar que en el grupo de 55 pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica de Villacis-Núñez et al., no hubo desarrollo de PIMS. Si bien esta asociación no se ha dilucidado, el patrón de reacción inmunitaria en la enfermedad reumática primaria puede influir en la respuesta al SARS-CoV-2.¹⁶

Otro punto importante de abordar sobre la línea de métodos contra COVID-19, es la inmunogenicidad de las vacunas en pacientes con enfermedades autoinmunes que a menudo son tratados con medicamentos inmunosupresores.¹⁸

Desde otra perspectiva, Boekel L, et al. investigó el efecto de diferentes fármacos inmunosupresores en el desarrollo de anticuerpos después de la vacunación contra COVID-19 en pacientes con afecciones autoinmunes. En éste describió que las tasas de seroconversión después de la primera vacunación contra el COVID-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con metotrexato o terapias anti-CD20, pero no con prednisona o inhibidores de TNF, fueron más bajas que las de los pacientes sin medicación inmunosupresora y controles sanos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que recibieron dos dosis

de la vacuna COVID-19 fueron seropositivos, y las tasas de seroconversión fueron similares para los pacientes en todos los diferentes regímenes de tratamiento a los controles, excepto aquellos con terapias anti-CD20. Además, en pacientes con una infección previa por SARS-CoV-2 que recibieron una dosis única de la vacuna COVID-19, las tasas de seroconversión fueron similares a las de los pacientes sin infección previa por SARS-CoV-2 que recibieron dos dosis de la vacuna. ¹⁸

Finalmente, las diferencias en las tasas de seroconversión y los títulos de anticuerpos fueron similares entre los tipos de enfermedades autoinmunes y los dos tipos principales de vacunas, lo que sugiere que el tratamiento con medicamentos inmunosupresores es el principal factor que influye en la inmunogenicidad de las vacunas en lugar de la enfermedad autoinmune subyacente. Esto cobra relevancia en cuanto a que mientras mayor seroconversión, mayor probabilidad de que los pacientes adquieran inmunidad y, por consiguiente, la probabilidad de desarrollar enfermedad grave disminuye. ¹⁸

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus de SARS-CoV-2 afecta a pacientes de cualquier edad, lo que incluye también a la población pediátrica y los que padecen alguna enfermedad reumatológica no es la excepción. Muchos de estos niños llevan tratamientos de los llamados inmunosupresores con medicamentos como los esteroides, metotrexato u otras drogas modificadoras de la actividad reumática, así como terapia biológica, por lo que pueden catalogarse como pacientes “de riesgo” de manera especial.

Ante el impacto a nivel mundial de COVID 19, y la actual pandemia en curso, que condiciona la muerte de millones de personas a nivel mundial, es importante conocer el curso clínico de los pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica durante su infección por SARS-CoV-2, así como si dicha condición clínica condiciona mayor riesgo de hospitalización y/o mortalidad y sus factores de riesgo asociados.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles serán las características sociodemográficas, clínicas y el desenlace de los pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica infectados por SARS-CoV-2 valorados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el período comprendido entre marzo 2020 a marzo 2022?

VII. JUSTIFICACIÓN

La pandemia por COVID-19 ha dejado un gran impacto en la salud pública especialmente en los pacientes con padecimientos crónicos. Dentro de este grupo, se encuentran los pacientes con enfermedad reumática que corren el riesgo de sufrir una infección grave ya sea por las disfunciones inmunitarias resultantes de sus enfermedades, o bien, por el uso de fármacos inmunosupresores.

México carece de un registro oficial que reporte el curso clínico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de alguna enfermedad reumatológica que cursaron con infección con SARS-CoV-2. La finalidad de obtener dicha información es conocer la forma de presentación, evolución y desenlace que permita identificar posibles factores relacionados a la hospitalización y diseñar estrategias dirigidas a limitar complicaciones y secundariamente disminuir mortalidad. Por dicha razón, nuestro propósito como el Hospital Infantil de México, centro calificado y reconocido como centro de atención de enfermedades reumáticas y centro COVID, es aportar conocimiento acerca del curso clínico de nuestros pacientes que cursaron con infección por SARS-CoV-2.

VIII. HIPÓTESIS

Existe un mayor riesgo de infección grave por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos con enfermedad reumática en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM).

IX. OBJETIVOS

GENERAL

Describir las características sociodemográficas, clínicas y el desenlace de pacientes con enfermedad reumatológica con infección por SARS-CoV-2.

ESPECÍFICOS

1. Conocer las características sociodemográficos de los pacientes con enfermedad reumática que cursaron con infección por SARS-CoV-2.
2. Describir las características clínicas de los pacientes con enfermedad reumatológica que cursaron con infección por SARS-CoV-2.
3. Reportar las principales enfermedades reumatológicas asociadas con infección SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos.
4. Identificar el período de tiempo del diagnóstico de enfermedad reumática en pacientes pediátricos que cursaron con infección por SARS-CoV-2.
5. Reportar el número de pacientes con enfermedad reumatológica activa que cursaron con infección por SARS-CoV-2.
6. Determinar las comorbilidades asociadas a enfermedad reumatológica en pacientes pediátricos que cursaron con infección por SARS-CoV-2.
7. Conocer el tipo de FARME (Fármaco modificado de la enfermedad) utilizados en pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica que cursaron con infección por SARS-CoV-2.
8. Conocer el número de pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica que acudieron a consulta y requirieron hospitalización por infección por SARS-CoV-2.
9. Reportar el número de pacientes pediátricos con enfermedad reumática que presentaron mortalidad por infección por SARS-CoV-2.
10. Determinar las principales complicaciones asociadas a infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos con enfermedad reumática.

11. Describir el número de pacientes pediátricos con enfermedad reumática que presentaron recaída de la enfermedad posterior a la infección por SARS-CoV-2.

X. METODOLOGÍA

Lugar donde se realizó el estudio: Consulta de urgencias respiratorias y área COVID del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tipo de estudio: Descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes de 0 a 18 años, con diagnóstico de enfermedad reumatológica, que presentaron prueba positiva PCR de SARS-CoV-2 en el período comprendido entre marzo 2020 a marzo 2022 que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez a valoración.

Muestra de estudio: Pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica y diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez de marzo 2020 a marzo 2022.

Fuente de información: Censo de pacientes, historia clínica, prueba PCR; donde se recabó la siguiente información: registro, género, edad, enfermedad reumatológica, tiempo de evolución de la enfermedad, remisión de la enfermedad, comorbilidades, prednisona, dosis de prednisona, hidroxiquina, micofenolato, metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, etanercept, infliximab, rituximab, adalimumab, golimumab, tocilizumab, PCR para SARS-CoV 2, forma de presentación, hospitalización, días de hospitalización, complicaciones, defunción.

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de enfermedad reumatológica e infección por SARS-CoV-2 corroborada por PCR que acudieron a consulta de Urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez de marzo 2020 a marzo 2022.

Criterios de exclusión:

- Expedientes clínicos incompletos.
- Pacientes que perdieron seguimiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17, el presente estudio ingresa dentro de la categoría investigación sin riesgo debido a que es retrospectivo y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en el manejo de los pacientes que participaron en el estudio. Se respetó en todo momento la privacidad de los pacientes en estudio.

XII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Los datos fueron analizados en el programa IBM versión 25.0. para Mac; especializado para análisis estadístico y tabulación de información.

En un primer momento se realizó una descripción de las variables cuantitativas y cualitativas.

- Variables cualitativas (conocidas como categóricas): Se describieron en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes). Los datos fueron mostrados en tablas de contingencia.
- Variables cuantitativas: Se determinaron el promedio, mediana y rango.

XIII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	TIPO
Género	Son los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.	1. Femenino 2. Masculino	Cualitativo dicotómica
Edad	Años de vida cronológica de una persona	Númerica	Cuantitativa discreta
Enfermedad Reumatológica	Grupo de enfermedades que involucran de forma casi constante al tejido conectivo, aparato locomotor, y afecciones autoinmunitarias sistémicas.	Patologías	Cualitativa Nominal
Tiempo de evolución de la enfermedad	Años o meses que pasan desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la temporalidad actual.	Númerica	Cuantitativa discreta
Remisión de la enfermedad	Disminución o desaparición de los signos y síntomas y evaluaciones acorde a escalas por cada enfermedad.	Si No	Cualitativa dicotómica
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Patologías	Cualitativa Nominal
Prednisona	Fármaco corticosteroide sintético que se toma usualmente en forma oral.	Si No	Cualitativa dicotómica
Dosis de prednisona	Cantidad de medicamento a la cual se encuentra expuesta una persona	Númerica	Cuantitativa

Hidroxiclороquina	Antipalúdico con función inmunomoduladora, ya que inhibe la quimiotaxis de eosinófilos, la migración de neutrófilos y disminuye las reacciones antígeno-anticuerpo dependientes del complemento.	Si No	Cualitativa dicotómica
Micofenolato de mofetilo	Agente inmunosupresor éster del ácido micofenólico, potente inhibidor, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato deshidrogenasa; inhibe, por tanto, la síntesis de novo del nucleótido guanosina, no incorporándose al ADN.	Si No	Cualitativa dicotómica
Metotrexato	Fármaco desarrollado como un análogo estructural del ácido fólico; bloquea la síntesis de purinas.	Si No	Cualitativa dicotómica
Sulfasalazina	La sulfasalazina es una combinación de la sulfapirina y del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) que posee propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.	Si No	Cualitativa dicotómica
Leflunomida	Derivado isoxazólico con acción inmunomoduladora y propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias. Inhibe la síntesis de pirimidinas.	Si No	Cualitativa dicotómica
Colchicina	Fármaco antimitótico que detiene o inhibe la división celular en <u>metafase</u> , y permite la realización del cariotipo.	Si No	Cualitativa dicotómica
Ciclofosfamida	Agente tipo fosforamida, del grupo de las mostazas nitrogenadas, que actúa en la fase S del ciclo celular.	Si No	Cualitativa dicotómica

Azatioprina	Inmunosupresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6- mercaptopurina. Inhibe la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B.	Si No	Cualitativa dicotómica
Ciclosporina	Fármaco inmunosupresor, inhibidor de la calcineurina.	Si No	Cualitativa dicotómica
Tacrolimus	Fármaco inmunosupresor, inhibidor de la calcineurina.	Si No	Cualitativa dicotómica
Etanercept	Fármaco biológico que inhibe la respuesta inmunológica mediada por el Factor de Necrosis Tumoral.	Si No	Cualitativa dicotómica
Infliximab	Fármaco biológico que inhibe la respuesta inmunológica mediada por el Factor de Necrosis Tumoral.	Si No	Cualitativa dicotómica
Rituximab	Anticuerpo monoclonal anti CD20 quimérico murino/humano con acción inmunosupresora.	Si No	Cualitativa dicotómica
Adalimumab	Fármaco biológico que inhibe la respuesta inmunológica mediada por el Factor de Necrosis Tumoral.	Si No	Cualitativa dicotómica
Golimumab	Fármaco biológico que inhibe la respuesta inmunológica mediada por el Factor de Necrosis Tumoral.	Si No	Cualitativa dicotómica
Tocilizumab	Fármaco que pertenece a la familia de los <u>anticuerpos monoclonales</u> . Actúa mediante la unión al receptor celular de la <u>interleucina-6</u> , inhibiendo la respuesta inmunitaria.	Si No	Cualitativa dicotómica
PCR positiva SARS CoV2	Reacción en Cadena de la Polimerasa', es una prueba de diagnóstico que permite detectar un fragmento del ARN de SARS-CoV-2	Si No	Cualitativa dicotómica

Vacunación para COVID-19	Es una vacuna de ARN mensajero monocatenario, con caperuza en el extremo 5' que codifica la proteína S (espícula) del virus SARS-CoV-2, logrando una respuesta inmune humoral o celular contra SARS-CoV 2, previniendo la infección o que la expresión de esta sea menos severa.	Si No	Cualitativa dicotómica
Forma de presentación	Síntomas, signos descritos en una enfermedad.	Signos Síntomas Enfermedad d Síndrome	Cualitativa nominal
Hospitalización	Ingreso hospitalario secundario a COVID-19	Si No	Cualitativa dicotómica
Días de hospitalización	Días transcurridos desde el ingreso hospitalario secundario a COVID-19 hasta su egreso.	Númerica	Cuantitativa discreta
Complicaciones secundarias a COVID-19	Problema médico que se presenta durante la infección por SARS-CoV-2.	Patologías	Cualitativa nominal
Defunción	Ausencia de signos vitales	Si No	Cualitativa dicotómica
Recaída	Reaparición de una enfermedad o de los signos y síntomas de una enfermedad reumatológica después de un período de mejoría.	Si No	Cualitativa dicotómica

XIV. RESULTADOS

Se identificaron 34 casos: 14 (41%) requirieron hospitalización y 20 (59%) recibieron tratamiento ambulatorio. La mediana de edad es de 12.5 años (8-16). El género más frecuente que cursó con infección por SARS-CoV-2 es el sexo femenino con el 73% y el 27% del género masculino.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la enfermedad más frecuente con el 14%, Dermatomiositis juvenil (DMJ) con el 11%, Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) Poliarticular factor reumatoide negativo y Vasculitis IgA con el 8%, estos son los diagnósticos reumáticos más comunes entre los niños con infección por SARS-CoV-2 (Tabla 1). Esclerosis sistémica (n=2), artritis idiopática juvenil sistémica (n=2), arteritis de Takayasu (n=2), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (n=2), granulomatosis con poliangeítis (n=2), poliarteritis nodosa (n=2), enfermedad de Kawasaki (n=1), enfermedad indiferenciada de tejido conectivo (n=1) también fueron identificados como diagnósticos reumáticos en menor porcentaje. Cuatro pacientes con sobreposición también fueron descritos: Esclerodermia y Dermatomiositis Juvenil (n=1), Artritis idiopática juvenil y arteritis de Takayasu (n=1), Lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario (n=1), Síndrome de Sjögren y vasculitis IgA (n=1).

La enfermedad reumatológica que con más frecuencia se requirió hospitalización fue LES en un 21%, seguida de Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos con un 14%, y resto de enfermedades con el 7%.

La mayoría de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 fueron pacientes con evolución de la enfermedad menor de 12 meses con el 47%, seguida de 2 años de evolución con el 17% y 7 años (11%).

De los 34 pacientes totales con infección por SARS-CoV-2, 19 de ellos cursaban con enfermedad inactiva (55%), mientras que 15 de los pacientes (44%) con enfermedad activa. La enfermedad inactiva fue más frecuente en el grupo de hospitalizados (57%).

Las comorbilidades reportadas consistieron en hipertensión arterial secundaria (n = 7), enfermedad renal crónica (n=3), desnutrición crónica agudizada (n=2), y un paciente con neumonitis intersticial, otro con hipertensión pulmonar leve, post operado de trasplante renal, miocardiopatía dilatada, glaucoma, retraso global del desarrollo, colangitis esclerosante, tuberculosis latente, infarto pulmonar, asma, epilepsia, sobrepeso, gastritis crónica, portadora de válvula ventriculoperitoneal, craneofaringioma y panhipopituitarismo. De los 7 pacientes con hipertensión arterial secundaria, 3 pacientes (21%) llegaron a hospitalizarse.

La mayoría de los pacientes estaban tomando al menos un FARME. (tabla 1).

Los medicamentos utilizados por los pacientes para el control de la enfermedad fueron: hidroxicloroquina (56%), micofenolato de mofetilo (32%), ciclofosfamida (20%), azatioprina (17%), metotrexato (14%), sulfasalazina (3%), leflunomida (3%) y tacrolimus (3%). En el grupo de los biológicos se encuentran tocilizumab (12%) y rituximab (3%). Etanercept, infliximab, adalimumab y golimumab no se registraron como biológicos empleados en pacientes que cursaron con infección por SARS-CoV-2. Es importante mencionar que el medicamento mayormente relacionado con hospitalización fue hidroxicloroquina con 9 pacientes (64%), seguido de micofenolato de mofetilo con 5 pacientes (35%).

Respecto a los esteroides, el 47% de los pacientes tomaban prednisona, dentro de ese grupo el 25% se prescribía a dosis no inmunosupresora, y un 75% dosis inmunosupresora (>20 mg/día). El 42% de los pacientes que requirieron hospitalización contaban con un consumo de prednisona a dosis inmunosupresora.

La tabla 2, enumera los síntomas informados por los pacientes. Siete pacientes (20%) estaban asintomáticos, el mayor síntoma registrado fue tos, con trece pacientes (38%), diez (29%) pacientes presentaron fiebre, seis (17%) pacientes con rinorrea, seis pacientes cefalea (17%), cinco (14%) pacientes con dolor abdominal, cinco (14%) pacientes con odinoafagia, tres (8%) pacientes con diarrea, tres (8%)

pacientes con adinamia, dos (5%) pacientes con vómito, dos (5%) pacientes con artralgias, dos (5%) pacientes con astenia, dos (5%) pacientes con dolor torácico, dos (5%) pacientes con hiporexia, y solo un (2%) paciente presentó crisis convulsivas, somnolencia, ageusia, mialgias, dificultad respiratoria y otalgia. Las principales manifestaciones de los pacientes hospitalizados fueron fiebre, rinorrea, odinofagia y tos.

Las complicaciones mayormente asociadas por la infección de SARS-CoV-2 fueron: neumonía adquirida en la comunidad con un total de 6 pacientes (17%), seguida de sepsis con un total de 3 pacientes (8%), celulitis 2 pacientes (5%), un paciente cursó con choque séptico (2%) y otro paciente con PIMS (2%).

De los pacientes registrados, cuatro de ellos (11%) se evidenció recaída de la enfermedad reumatológica posterior a la infección por SARS-CoV-2.

En la población estudiada descrita en el presente estudio, sólo uno llegó a la muerte (3%), posterior a 63 días de hospitalización secundario a diversas complicaciones presentadas durante su hospitalización como desnutrición aguda grave, úlceras por presión, enfermedad renal aguda, pancreatitis aguda, neumonía y sepsis del paciente inmunocomprometido.

XV. DISCUSIÓN

El presente estudio se describe la presentación clínica y los desenlaces de pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas que acudieron a nuestra Institución a valoración. Confirmando infección por COVID-19 por prueba PCR procesada en el laboratorio del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El 41% de los pacientes de la población estudiada requirieron hospitalización. Siendo este porcentaje más alto que el reportado en la literatura en un Hospital Pediátrico Reumatológico en Estados Unidos descrito por Villacis-Nunez et al, en el cual el 18% de los pacientes requirieron hospitalización.¹⁶

Es importante mencionar que nuestro estudio requirió la confirmación por nuestro laboratorio; por lo que algunos casos leves pudieron no acudir a valoración médica o ser confirmados en otro hospital, infectados diagnósticados y tratados en forma ambulatoria u hospitalaria Extra-HIM.

Los resultados en diversas investigaciones, los factores de riesgo de hospitalización y mortalidad en pacientes adultos fueron las asociadas con enfermedad cardiovascular, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura de pacientes reumatológicos pediátricos descrito por Villacis-Núñez et al. En nuestro estudio hay concordancia con lo reportado en la literatura. La comorbilidad mayormente asociada de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y que requirieron hospitalización fue la hipertensión arterial secundaria.¹⁶

Referente a los síntomas presentados en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 fueron similares a los descritos en la población pediátrica general, como los son las vías respiratorias y gastrointestinales, siendo los de mayor prevalencia fiebre, rinorrea, odinofagia y tos.¹⁶

En nuestro estudio, así como en la literatura, se reporta lupus eritematoso sistémico como la enfermedad reumatológica que mayor se hospitalizó secundario a infección por SARS-CoV-2. ¹⁶

En un estudio descrito por Strangfeld A et al., encontraron que 10 mg/día o una dosis más alta de exposición a glucocorticoides aumentaba el riesgo de hospitalización en un 60%. En los resultados de nuestro estudio, el 42 % de los pacientes que requirieron hospitalización contaban con administración de prednisona a dosis inmunosupresora, lo que significa que la inmunosupresión por los esteroides, es un factor de riesgo de cursar con enfermedad grave por infección de SARS-CoV-2 en pacientes con patología reumatológica. ¹⁴

Se reportó en el estudio por Villacis-Núñez et al. que el micofenolato asociado a esteroide fueron los medicamentos que mayor se relacionó con hospitalización. En nuestra investigación, el medicamento prevalente relacionado a pacientes hospitalizados fue hidroxicloroquina. Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes tienen preescrito este medicamento, por lo que no se consideró significativo este resultado. El siguiente medicamento que se encuentra relacionado a hospitalización es micofenolato de mofetilo. ¹⁶

La literatura reporta que el uso de rituximab en pacientes adultos es asociado a mayor tasa de hospitalización y muerte por infección por SARS-CoV-2. En nuestro estudio, no se puede afirmar dicha asociación, esto debido a que solo un paciente de los 34 descritos se administraba dicho biológico, por lo que no se pueden hacer conclusiones respecto a este punto. ³

El registro de pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica en Alemania, con terapia biológica, no demostró ninguna asociación entre la actividad de la enfermedad subyacente y el curso más grave de infección por SARS-CoV-2. Concordante a nuestros resultados, debido a que el mayor porcentaje de pacientes hospitalizados cursaban con la enfermedad inactiva. ¹⁷

No se encontró información de otros estudios sobre la tasa de recaída de la enfermedad posterior a cursar con infección por SARS-CoV-2. En nuestro estudio se evidenció que el 11% (N=4) de los pacientes presentaron recaída de la enfermedad posterior a la infección por SARS-CoV-2.

XVI. CONCLUSIONES

La edad de presentación de pacientes con enfermedad reumatológica con infección por SARS-CoV-2 fue una mediana de 12.5 años, con rango de edad 8 a 16 años, siendo el 73 % de sexo femenino y 27% masculino.

La enfermedad reumatológica que con más frecuencia se hospitalizó fue Lupus Eritematoso Sistémico. Entre los síntomas que mayormente se relacionaron con hospitalización fue fiebre, rinorrea, odinofagia y tos. Los pacientes que con mayor prevalencia cursaron con infección por SARS-CoV-2 y los que ameritaron ingreso hospitalario fueron los pacientes que cursaban sin actividad de la enfermedad o considerados en ese momento en remisión.

Un porcentaje considerable del 11% presentó recaída de la enfermedad reumática posterior a la infección por SARS-CoV-2. Un paciente (3%) que ingresó con datos de actividad de la enfermedad con prueba positiva para SARS-CoV-2 presentando diversas complicaciones que terminaron en muerte.

Cabe resaltar que uno de los factores relacionados a la hospitalización por infección por SARS-CoV-2 en pacientes reumatológicos se asoció a hipertensión arterial. Comorbilidad mayormente presentada en nuestra población de estudio. El uso de dosis altas de prednisona, hidroxiclороquina y micofenolato tuvo relación con requerir hospitalización.

Es importante mencionar que nuestra población de estudio es no vacunada al momento de presentar infección por SARS-CoV-2. La vacunación en México para pacientes entre 12 a 18 años con alguna comorbilidad inició a partir de octubre 2021, y para pacientes menores de 12 años con comorbilidad aún no se ha iniciado. Además el curso de la pandemia se presentó en cuatro oleadas, de las cuales cada una presenta características distintas en cuanto a su evolución, virulencia,

temporalidad y mortalidad, llegando a considerar que estas variaciones y limitantes modifica los resultados obtenidos.

APORTACIONES

Primer estudio en reportar pacientes mexicanos pediátricos con enfermedad reumática que padecieron infección por COVID-19, con población afectada durante todo el curso de la pandemia.

Punto de partida para subestudios de seguimiento de epidemiología, genética, curso clínico, secuelas, COVID prolongado, niveles de anticuerpos por infección.

Documenta recaída de enfermedad reumática por infección de SARS-CoV-2 a diferencia de otros estudios.

Otro campo de investigación es la seroconversión de nuestros pacientes después de la vacunación contra COVID-19.

XVII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tang K-T, Hsu B-C, Chen D-Y. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: An updated systematic review. *Front Immunol* 2021;12:645013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.645013>
2. López LBL, editor. INFORME INTEGRAL DE COVID-19 EN MÉXICO Número 01-2022. 12 de enero de 2022. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2022/01/Informe-Integral_COVID-19_12ene22.pdf
3. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80(7):930–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>
4. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020;19(8):102597. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>
5. Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):737–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217460>
6. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):851–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-21787>
7. Sozeri B, Ulu K, Kaya-Akça U, Haslak F, Pac-Kisaarslan A, Otar-Yener G, et al. The clinical course of SARS-CoV-2 infection among children with rheumatic disease under biologic therapy: a retrospective and multicenter study. *Rheumatol Int*. 2022;42(3):469–75.

Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-05008-w>.

8. Brito CA, Paiva JG, Pimentel FN, Guimarães RS, Moreira MR. COVID-19 in patients with rheumatological diseases treated with anti-TNF. *Ann Rheum Dis* 2021;80(5):e62. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218171>
9. Conticini E, Bargagli E, Bardelli M, Rana GD, Baldi C, Cameli P, et al. COVID-19 pneumonia in a large cohort of patients treated with biological and targeted synthetic antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):e14. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217681>
10. Sozeri B, Ulu K, Kaya-Akça U, Haslak F, Pac-Kisaarslan A, Otar-Yener G, et al. The clinical course of SARS-CoV-2 infection among children with rheumatic disease under biologic therapy: a retrospective and multicenter study. *Rheumatol Int*. 2022;42(3):469–75.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-05008-w>
11. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, Yilmaz Ciftdogan D, Ozer A, Cakir D, et al. Epidemiological, clinical, and laboratory features of children with COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr*. 2021;9:631547. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.631547>
12. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):71–2. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-00562-2>
13. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–66. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>
14. Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1137–46. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220418>

15. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al. COVID-19 in patients with inflammatory arthritis: A prospective study on the effects of comorbidities and disease-modifying antirheumatic drugs on clinical outcomes. *Arthritis rheumatol.* 2020;72(12):1981–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.41456>
16. Villacis-Nunez DS, Rostad CA, Rouster-Stevens K, Khosroshahi A, Chandrakasan S, Prahalad S. Outcomes of COVID-19 in a cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-021-00568-4>
17. Sengler C, Eulert S, Minden K, Niewerth M, Horneff G, Kuemmerle-Deschner J, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infections in children and adolescents with rheumatic musculoskeletal diseases: data from the National Paediatric Rheumatology Database in Germany. *RMD Open* 2021;7(2):e001687. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001687>
18. Boekel L, Hooijberg F, Vogelzang EH, Besten YR, Leeuw M, Atiqi S, et al. Antibody development and disease severity of COVID-19 in non-immunised patients with rheumatic immune-mediated inflammatory diseases: data from a prospective cohort study. *RMD Open.* 2022;8(1):e002035. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002035>

XIX. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Muestra pequeña, no se cuenta con el registro exacto del número de pacientes con enfermedad reumática pediátrica de nuestro centro, ni el número de pacientes por enfermedad reumática. No hay registro de pacientes valorados y tratados en otras unidades medicas públicas o privadas, ni el número de pacientes recuperados o desenlace, severidad del cuadro infeccioso, ni el tipo de tratamiento recibido.

XX: ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de niños con enfermedades reumáticas e infección por SARS-CoV-2

CATEGORÍA	No pacientes (n=34)	%
Demografía		
<ul style="list-style-type: none"> ● Edad en años ● Femenino ● Masculino 	<p>Mediana 12.5 (8-16)</p> <p>25</p> <p>9</p>	<p>73</p> <p>27</p>
Características clínicas		
<ul style="list-style-type: none"> ● Comorbilidades <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial secundaria - Enfermedad Renal Crónica - Desnutrición crónica agudizada 	<p>7</p> <p>3</p> <p>2</p>	<p>20</p> <p>8</p> <p>5</p>
Enfermedad Reumatológica		
<ul style="list-style-type: none"> ● Lupus Eritematoso Sistémico ● Dermatomiositis Juvenil ● AIJ poliarticular FR negativo ● Vasculitis IgA ● Otro ● Enfermedad activa 	<p>5</p> <p>4</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>19</p> <p>15</p>	<p>14</p> <p>11</p> <p>8</p> <p>8</p> <p>59</p> <p>44</p>
Medicamentos modificador de la enfermedad		
<ul style="list-style-type: none"> ● Corticoide orales <20 mg/ día ● Corticoide orales >20 mg/ día ● Hidroxicloroquina ● Micofenolato ● Ciclofosfamida ● Azatioprina ● Metotrexato ● Tocilizumab ● Sulfasalazina ● Leflunomida ● Rituximab ● Tacrolimus 	<p>4</p> <p>12</p> <p>19</p> <p>11</p> <p>7</p> <p>6</p> <p>5</p> <p>4</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>11</p> <p>35</p> <p>55</p> <p>32</p> <p>20</p> <p>17</p> <p>14</p> <p>11</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p>

Tabla 2. Presentación clínica de infección por SARS-CoV-2 y pediátricos con enfermedades reumatológicas.

Síntomas	No pacientes (n=34)	%
Tos	13	38
Fiebre	10	29
Cefalea	6	17
Rinorrea	6	17
Dolor abdominal	5	14
Odinofagia	5	14
Diarrea	3	8
Adinamia	3	8
Vómito	2	5
Artralgias	2	5
Astenia	2	5
Dolor torácico	2	5
Hiporexia	2	5
Crisis convulsivas	1	2
Somnolencia	1	2
Ageusia	1	2
Mialgias	1	2
Dificultad respiratoria	1	2
Otalgia	1	2