



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

“Síndrome post-COVID en pacientes con enfermedades reumatológicas”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

TESIS QUE PRESENTA:

Dr. Horacio Quiñones Moya

TUTOR PRINCIPAL:

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL.
MEDICO REUMATOLOGO

CIUDAD DE MÉXICO, Noviembre 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

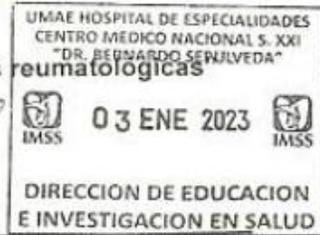
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

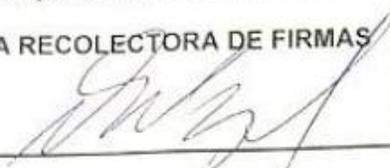
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

"Síndrome post-COVID en pacientes con enfermedades reumatológicas"

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS




VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTOR

ADOLFO CAMARGO CORONEL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
TUTOR DE TESIS


DOCTOR

JOSE RAMIRO HERNANDEZ VASQUEZ
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECIA **Lunes, 27 de junio de 2022**

Dr. Adolfo Camargo Coronel

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Síndrome post-COVID en pacientes con enfermedades reumatológicas** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-143

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

INDICE.

Resumen	6-7
Identificación de Investigadores.....	8
Antecedentes.....	9-20
Justificación	20-21
Planteamiento del problema	21
Pregunta de Investigación	21-22
Objetivos.....	22
Hipótesis.....	23
Material y métodos.....	24-25
Variables.....	25-30
Descripción de la metodología.....	31-33
Resultados... ..	37-43
Discusión.....	43-44
Conclusiones... ..	44-45
Bibliografía	45-54
Anexos	54-56

ABREVIATURAS

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.
CMN: Centro Médico Nacional.
ACR: Colegio Americano de Reumatología.
EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo.
PM: Polimiositis
DM: Dermatomiositis
AR: Artritis reumatoide
LES: Lupus eritematoso sistémico
SSJ: Síndrome de Sjogren
SSc: Esclerosis sistémica
SpA: Espondilitis anquilosante
GPA: Granulomatosis con poliangitis
PAM: Poliangitis microscópica
TAK: Arteritis de Takayasu

RESUMEN.

Antecedentes: En los últimos meses se ha prestado especial atención a las secuelas de la infección por SARS-CoV2 (COVID largo), sin embargo, no se ha descrito la prevalencia y características de este síndrome en pacientes con enfermedades reumáticas, teniendo este síndrome características inflamatorias. postulamos que dado que estos pacientes ya están usando medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios, estos pacientes tendrán una menor prevalencia de estos síndromes

Métodos: Realizamos un estudio observacional, retrospectivo y transversal, de un solo centro, en el que interrogamos a todos los pacientes con diagnóstico de enfermedades reumatológicas que asistieron a la consulta de reumatología del hospital del centro médico nacional del 1 de agosto al 31 de noviembre y que tenían un historial de más de 3 meses de infección por SARS-CoV2 confirmado por pruebas de laboratorio. El interrogatorio consistió en un breve cuestionario sobre la persistencia de los síntomas a los 3 meses del evento agudo. Realizamos comparaciones con lo descrito en la literatura sobre pacientes sin enfermedades reumatológicas.

Resultados: Se incluyeron un total de 64 pacientes, 19 pacientes con artritis reumatoide, 21 pacientes con lupus eritematoso sistémico y 24 con alguna otra enfermedad reumatológica. Los síntomas post covid informados fueron los mismos que los descritos en la literatura de pacientes sin enfermedades reumáticas; fatiga 52%, cefalea 34%, artralgias 33%, alteraciones del sueño 33% y mialgias 29%. Cuando se comparó con su contraparte sin enfermedades reumatológicas, hubo poca diferencia en la prevalencia de estos síntomas.

Conclusiones: El síndrome COVID largo/prolongado es común en pacientes con y sin enfermedades reumáticas y la prevalencia de cada uno de estos síntomas difiere poco entre estos grupos. Encontramos una menor prevalencia de síntomas post covid en pacientes con lupus eritematoso sistémico que en el resto de enfermedades reumatológicas, aun así, no diferían mucho de la población general. El tamaño de la muestra fue pequeño, por lo que el análisis de subgrupos debe

realizarse con precaución. Se requieren estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Quiñones
Apellido materno	Moya
Nombres	Horacio
Teléfono	7774939876
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad/Escuela	Facultad de Medicina
Carrera/Especialidad	Reumatología
No de Cuenta	521213268
Correo electrónico	horacio_qmac@hotmail.com
2. Datos de los tutores Tutor principal	<p>Dra. Adolfo Camargo Coronel Especialista en Reumatología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI Teléfono: 5556276900 Ext 21544. E-mail: adolfo_camargo@yahoo.com.mx</p>
3. Datos de la tesis	
Título	“Síndrome post-COVID en pacientes con enfermedades reumatológicas”
No de páginas	57
Año	2022
No. De registro	R-2022-3601-143

Introducción:

Los coronavirus son un grupo diverso de virus que infectan a una gran variedad de animales, pueden infectar humanos pero la infección suele producir enfermedad leve. En 2002 y 2012, respectivamente, dos altamente patogénicas variantes de coronavirus de origen zoonótico, el “severe acute respiratory syndrome coronavirus” (SARS-CoV) y el “Middle East respiratory syndrome coronavirus” (MERS-CoV) emergieron en los humanos y produjeron enfermedades respiratorias fatales, convirtiendo a los coronavirus en asunto de salud pública mundial(10).

El nuevo coronavirus (SARS-CoV2) pertenece a los beta-coronavirus, compartiendo el 79% del genoma del SARS-CoV y 50% del MERS-CoV, estas similitudes sugieren un origen zoonótico, específicamente de los murciélagos. Este salto de especies que ya había sido documentado con los coronovarius antes mencionados y probablemente sea secundario a una convivencia inter-especie estrecha, siendo los mercados de animales en China un ambiente ideal. Esta teoría del origen zoonótico es la más aceptada por que se encontró una alta similitud genética (del 96.2%) entre el SARS-CoV 2 y un beta coronavirus que infecta a una subespecie de murciélagos llamada *Rhinolophus malayanus*(11).

En febrero de 2020, casi dos meses después de los reportes de los primeros casos la Organización Mundial de la salud (OMS), estableció las definiciones básicas de la infección por SARS-CoV2, estableciendo como punto prioritario la creación del término de COVID-19 (Coronavirus disease 2019) y creando la definición de un caso de sospechoso, probable y confirmado de COVID-19(12).

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa identificada por primera vez en Diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, la cual se extendió por todo el

mundo hasta ser declarada como pandemia por la OMS en Marzo de 2020(13), para el 4 de Julio de 2021 se habían reportado más de 183 000 000 de infectados y alrededor de 4 000 000 de muertes(14).

La infección aguda por SARS-CoV 2 suele ser un proceso benigno, produciendo únicamente una enfermedad leve caracterizado por un cuadro clásico de síndrome gripal (81%), unos pocos desarrollaran enfermedad grave (19%) y de esos un grupo aún más reducido morirá (2.5%)(1), esto en aquellos pacientes que desarrollan enfermedad sintomática, ya que se ha reportado una muy alta prevalencia (hasta el 50%) de infección asintomática(15). Múltiples factores (diabetes, edad avanzada, hipertensión, etc) influyen para estos desenlaces sobresaliendo para este caso el uso de esteroides de manera prolongada para un desenlace fatal y como factor protector se llegó a identificar el uso de inmunosupresores, inmuno moduladores y terapia biológica(2).

Como esta implícito en el nombre, el SARS-CoV 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) produce principalmente una enfermedad respiratoria aguda, es por eso que cuando varios pacientes empezaron a reportar persistencia de algunos síntomas mucho tiempo después del proceso agudo, y algunos de estos síntomas no estaban asociados al aparato respiratorio, la mayoría de la comunidad médica desestimo dichas afirmaciones en un fenómeno conocido como “medical gaslighting”; este es un fenómeno en el cual el médico niega la sintomatología del paciente o se la atribuye a trastornos de ansiedad o depresión(13). A pesar de esto la evidencia de secuelas por COVID-19 ha continuado acumulándose por lo que se han creado varios términos para clasificar

a estos pacientes; “COVID prolongado”, “síndrome post-COVID”, “síndrome de COVID crónico”, “COVID de largo plazo”, etc. (13). En la tabla 1 se pueden observar algunos términos propuestos y sus clasificaciones, siendo una de las más usadas actualmente el término “Long COVID” (COVID prolongado), este término fue usado por primera vez en redes sociales por pacientes que tenían persistencia de síntomas incluso varios meses después de haber padecido la enfermedad(16) siendo finalmente aceptado por la comunidad médica como una nueva entidad clínica(17).

Término	Definición	Referencia
1. Síndrome post COVID-19 agudo (COVID prolongado) 2. COVID-19 crónico	1. Síntomas que duran por más de 3 semanas posterior al inicio de estos 2. Síntomas que duran por más de 12 semanas posterior al inicio de estos	(18)
1. Síntomas agudos post-COVID 2. Síntomas prolongados post-COVID 3. Síntomas	1. Síntomas de la semana 5 a la semana 12 del inicio de estos 2. Síntomas de la semana 12 a la semana 24 del inicio de estos 3. Síntomas de la	(17)

persistentes post-COVID	semana 12 a la semana 24 del inicio de estos	
COVID de largo plazo	Persistencia de síntomas por más de 100 días	(19)
COVID prolongado	Síntomas de más de 2 meses de duración	(20)

Tabla 1. Distintos términos y definiciones propuestas para la sintomatología residual de la infección aguda por SARS-CoV2

Como ya se mencionó con anterioridad el SARS-CoV2 es un virus que entra por la vía respiratoria y es su principal sitio de replicación, el motivo por el cual produce sintomatología en varios aparatos y sistema esta aún no dilucidado por completo, en la figura 1 podemos observar algunos mecanismos propuestos mediante el cual se produce dicha sintomatología sistémica.

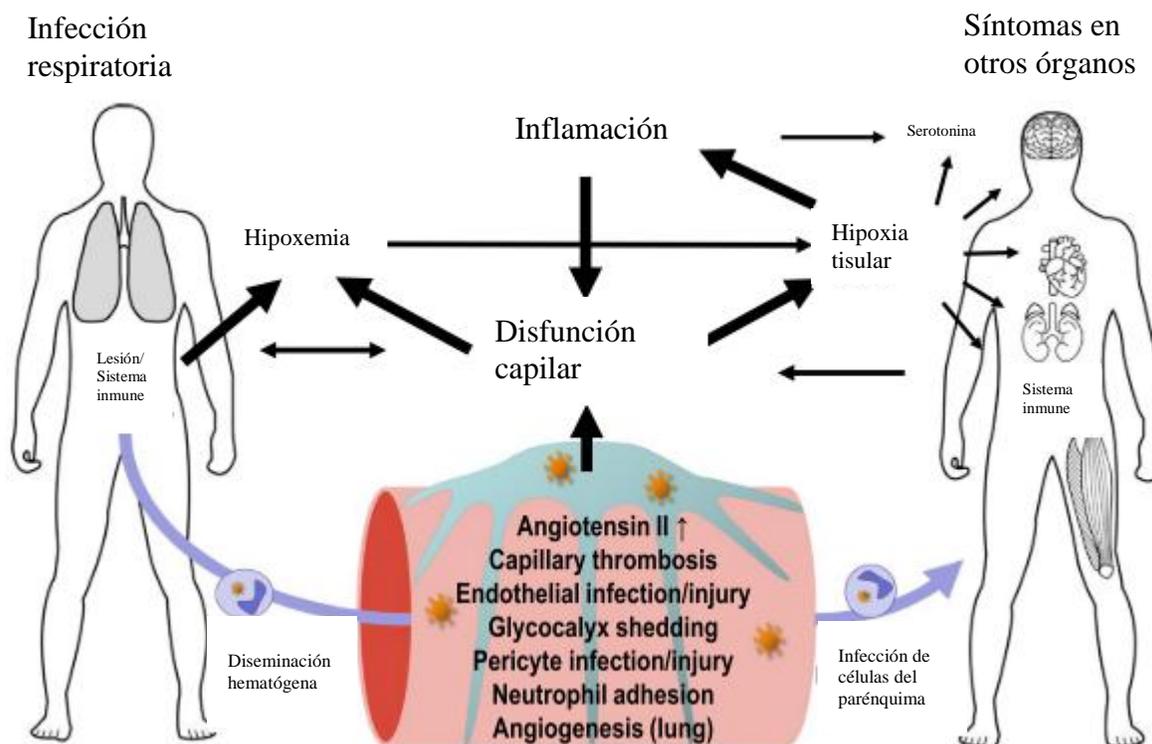


Fig.1 Posibles mecanismos de daño sistémico

Desde que se describió este síndrome se han realizado múltiples estudios observacionales de pacientes supervivientes a la COVID-19(21-38), todos de características diferentes (muestras de 22 hasta 4182 pacientes, seguimiento de 3 semanas a 6 meses) y con resultados muy variables (persistencia de síntomas del 40-90%). Estos resultados tan diferentes son atribuidos a que sus poblaciones de estudio son poco homogéneas y no se hicieron análisis más específicos de subgrupos.

A pesar de estos estudios tan heterogéneos y con resultados igualmente dispares se puede apreciar una clara prevalencia de síntomas sistémicos, respiratorios, gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicos(39).

En la figura 2 podemos observar de manera esquemática la prevalencia de los síntomas post-COVID reportados de manera más frecuente.

Recientemente se publicó un meta análisis(40) en el que fueron incluidos varios de los estudios anteriormente mencionados en el cual se llegó a la conclusión que el a más de 2 semanas de finalizado el evento infeccioso agudo el 80% (65-92%) de los pacientes tiene al menos 1 síntoma residual, siendo los 10 más frecuentes; la fatiga con una prevalencia del 58%, la cefalea con un 44%, trastorno de la atención en un 27%, pérdida de cabello en un 25%, disnea en un 24%, ageusia en un 23%, polipnea en un 21%, anosmia en un 21%, tos en un 19% y alteraciones de la memoria en un 19%. Cabe aclarar que el síndrome post COVID no se limita únicamente a estas manifestaciones y se han descrito varias otras que afectan a todos los aparatos y sistemas. A pesar de que se presenta de manera más

frecuente en aquellos pacientes con COVID moderado, severo o crítico, el síndrome post-COVID se ha descrito una alta prevalencia incluso en la COVID leve(41) por lo que el antecedente de gravedad del proceso infeccioso agudo pudiera no ser relevante para descartar el síndrome post-COVID.

Es importante resaltar el hecho de que se ha observado una marcada similitud entre el síndrome post COVID/long COVID con el espectro de enfermedades autoinmunes, debido a que pueden llegar a compartir muchas características clínicas (artralgias, fatiga, lumbalgia, etc), se considera que incluso es necesario descartar la presencia del síndrome post COVID antes de sospechar de un trastorno autoinmune(42), es por esto que es muy importante que los reumatólogos estén al tanto de esta patología y no sea pasada por alto.

Una reciente revisión hecha en México de la literatura en bases de datos internacionales(43) encontró numerosos reportes de casos de pacientes que cumplían criterios de clasificación/diagnóstico para múltiples enfermedades autoinmunes posterior al evento agudo de infección por SARS-CoV2, siendo los más frecuentes las vasculitis (46 casos) y artritis reactiva (17 casos), en menor frecuencia se han reportado casos de espondiloartropatías axiales (9 casos), miopatías inflamatorias (9 casos), artritis reumatoide (6 casos), lupus eritematoso sistémico (6 casos), sarcoidosis (4 casos) y enfermedad de Still de inicio en el adulto (1 caso).

Otro punto que consideramos importante resaltar es la similitud de las características clínicas del síndrome post COVID y de la encefalitis miálgica (anteriormente conocido como síndrome de fatiga crónica), ambos tienen como características clínicas principales la fatiga crónica no relacionada a la actividad física, dolor inespecífico, afecciones funcionales a varios aparatos y sistemas, etc, por no mencionar que algunas de las probables causas de la encefalitis miálgica es la infección crónica por el virus de Epstein-Barr o el antecedente de infección

por dicho virus(44).

La capacidad de los virus para producir infecciones crónicas, producir secuelas permanentes o de larga duración por procesos inflamatorios severos durante el proceso infeccioso agudo o producir autoinmunidad no es nueva, ni fue descubierta con el SARS-CoV2, desde hace varias décadas se sospecha, y en algunas casos se ha podido determinar, que las infecciones virales son causas directas de los fenómenos de cronicidad y autoinmunidad(45), es por eso que no es inverosímil sospechar que la infección por el virus SARS CoV2 podría producir dichos fenómenos y sintomatología de larga duración incluso varios meses después de corroborarse e fin del proceso infeccioso. Algunos ejemplos de estos fenómenos autoinflamatorios y autoinmunitarios son las artralgias de meses de duración que produce el virus de la Chikungunya, casos de cáncer o lupus desarrollados posterior a la infección por virus de citomegalovirus o casos de diabetes mellitus tipo 1 posterior a la infección por rotavirus en niños.

b) Fisiopatología:

No existe aún una explicación específica del porque podría la COVID-19 dejar síntomas de largo plazo o producir alteraciones de la respuesta inmune, el SARS-CoV2 es un virus cuya vía de entrada al organismo es la vía respiratoria superior y cuyas principales manifestaciones son respiratorias.

Una explicación de porque tendría efectos a corto y largo plazo en varios aparatos y sistemas es que este virus se internaliza en la célula al unirse al receptor de enzima convertidora de angiotensina tipo 2(46) y estos receptores se han encontrado en los pulmones, el corazón, riñones, bazo, tracto gastrointestinal,

hígado, endotelio vascular arterial y venoso, etc(47), una vez internalizado el virus inicia su replicación, lo que provoca activación del sistema inmune, migración e invasión de leucocitos y liberación de abundantes citocinas(14). Esto producirá inflamación y por lo tanto disfunción de los tejidos afectados.

De igual manera se han reportado una alta prevalencia de autoanticuerpos en pacientes con el proceso infeccioso agudo(43), estando entre los más importantes los ANA´s (35.6%), anti Ro/SSA (25%), factor reumatoide (19%), anti coagulante lúpico (11%) y anti interferón (10%), siendo la formación de auto anticuerpos otra de las teorías del porque la infección por SARS-CoV2 podría producir secuelas o incluso producir enfermedades autoinmunes en pacientes previamente sanos.

Otros mecanismos propuestos mediante el cual la infección por SARS-CoV2 produce disfunción orgánica aguda y/o crónica son los siguientes; disfunción endotelial, micro trombosis, hipoxia prolongada, daños por reperfusión, mimetismo molecular, persistencia viral, etc.(39,48).

Es por estos mecanismos teóricos que se iniciaron varios protocolos de tratamiento usando desinflamatorios, inmunosupresores, antitrombóticos, inmunomoduladores y anticoagulantes para el evento infeccioso agudo de la COVID-19, obteniendo en algunos casos un éxito considerable en algunos(6)(7)(8)(9) (siendo el tocilizumab y la dexametasona las principales terapias actuales para el tratamiento del COVID con requerimiento de oxígeno), un éxito relativo(49)(50) y otros simplemente fueron un fracaso por el nulo beneficio(4)(5)(51).

Un dato importante a considerar es que en algunos estudios de seguimiento de pacientes con síndrome post COVID, hasta un 50% de los pacientes que se reportaban con síntomas posterior al evento infeccioso agudo presentaron desaparición o disminución de los síntomas a los pocos días de ser administrada la vacuna contra SARS- CoV2 y además, los pacientes con esquemas completos de vacunación presentan un menor prevalencia del síndrome post-COVID(52), estos últimos hallazgos sumados al beneficio ya conocido de la vacunación para disminuir muertes y hospitalizaciones por COVID-19 nos obligan a hacer aún más hincapié en la necesidad de vacunación, aunque el paciente ya haya presentado un evento infeccioso previo. Esta mejoría post-vacunación refuerza la teoría que incluso meses posterior al evento infeccioso agudo existe una colonización crónica de los tejidos por parte del SARS-CoV2, siendo los principales sospechosos como sitios de infección crónica la mucosa intestinal y el sistema nervioso central(39). Es probable que este síndrome sea la combinación de varios factores, siendo los principales sospechosos 5 factores; la infección crónica por SARS-CoV2, la inflamación persistente, la autoinmunidad, el daño producido durante el evento infeccioso agudo de COVID-19 y la exacerbación de enfermedades físicas y/o psicológicas no diagnosticadas(39). Debido a que esto añade complejidad a la fisiopatología de la enfermedad creemos este es el motivo por el cual a pesar de tener más de un año de reconocida esta patología aún no se cuenta con un tratamiento eficaz y esta presenta una alta heterogeneidad clínica. El uso de terapia inmunosupresora produce disminución de infiltración a tejidos por parte de las células del sistema inmune y una menor producción de auto

anticuerpos y citocinas pro-inflamatorias. En el caso de los pacientes con enfermedades reumatológicas estos tienen un tratamiento inmunosupresor permanente, es por esto por lo que teorizamos estos pacientes tendrán una menor respuesta inflamatoria en los aparatos y sistemas que suele afectar la COVID-19 a corto o largo plazo. Esto se justifica, como se mencionó anteriormente, en el hecho que el tratamiento actual del proceso infeccioso agudo de la COVID-19, con mayor grado de evidencia publicada, es el tratamiento con inmunosupresores(6)(7)(9).

En febrero de 2021 el NIH (National Institutes of Health) reconociendo la emergencia médica global que representa el síndrome post COVID lanzó la iniciativa PASC (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection) el cual es llamado a la comunidad médica internacional para la creación de cohortes y protocolos de estudio para el tratamiento de dicho síndrome y así disminuir el impacto de este en la salud pública(39). Al día de hoy no se han publicado estudios sobre el tratamiento de este síndrome.

3.- Justificación:

Como se mencionó en el marco teórico existen múltiples estudios que han determinado la prevalencia de este síndrome en la población en general, pero a nuestro conocimiento, no hay ningún estudio que haya descrito de manera específica los efectos de haber padecido COVID-19 en pacientes con enfermedades reumatológicas, y ya que estos presentan inmunosupresión por su tratamiento, consideramos podrían tener menos efectos adversos a largo plazo. Si encontramos en este estudio a realizar una menor prevalencia del síndrome post

COVID en pacientes con dicha terapia inmunosupresora crónica podría servir de justificación para estudios experimentales con cursos cortos de terapia inmunosupresora como tratamiento al síndrome post COVID.

4.- Planteamiento del problema:

La COVID-19 dejará su huella no solo por su letalidad, sino también por la alta prevalencia de secuelas reportadas, teniendo una alta prevalencia en la población en general y con grandes repercusiones en la calidad de vida de los pacientes. No existe actualmente un reporte de la prevalencia del síndrome post-COVID en pacientes con enfermedades reumatológicas. No ha quedado claro el papel que la inmunosupresión a largo plazo desarrollo en el transcurso de esta pandemia y a pesar de que en el evento de infección aguda hay evidencia de que esta es benéfica, su impacto en las secuelas de la COVID-19 no está aún descrito. En caso de que los pacientes con enfermedades reumatológicas presentaran una menor prevalencia de dichos síntomas se podría plantear el tratamiento inmunosupresor no solo en el evento agudo, sino posterior a este, disminuyendo de esta manera la cantidad de secuelas que deja el proceso infeccioso agudo.

A) Pregunta de investigación principal:

¿Qué secuelas post- COVID presentan los pacientes con enfermedades reumatológicas?

B) Preguntas de investigación secundarias:

¿Qué tan frecuentemente se presentan secuelas en las enfermedades reumatológicas?

¿Presentan secuelas diferentes a los pacientes sin enfermedades reumatológicas?

¿Hay alguna diferencia entre las enfermedades reumatológicas?

¿Esta la infección por SARS CoV 2 relacionada al inicio de las enfermedades reumatológicas?

¿La COVID-19 aumenta o disminuye la actividad de la enfermedad reumatológica?

5.- Objetivos:

a) Objetivo principal:

- Describir la frecuencia de secuelas por COVID-19 en enfermedades reumatológicas

b) Objetivos específicos:

- Describir las secuelas más frecuentes en las enfermedades reumatológicas posteriores a la infección por SARS CoV 2 y compararlas con la literatura ya descrita

- Comparar la frecuencia de dichos síntomas entre enfermedades reumatológicas

6.- Hipótesis de trabajo:

Los pacientes con enfermedades reumatológicas presentaran secuelas por COVID-19 en menor frecuencia que los pacientes sin enfermedad reumatológica.

7.- Material y métodos

- Tipo y diseño general del estudio

A) Objeto de estudio: epidemiológico.

B) Fuente de datos: datos primarios

C) Tiempo en el que se estudia el evento: transversal

D) Ocurrencia del evento de interés: Prospectivo.

E) Control de las variables: observacional

F) Fin o propósito: analítico.

G) Diseño: Transversal analítico

- Universo de estudio: Todos los pacientes con enfermedades reumatológicas que reciben atención en el centro médico nacional siglo XXI que tuvieron COVID-19
- Recolección de datos: Del 01 de junio de 2022 al 30 de agosto del 2022
- Tamaño de muestra: A conveniencia

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de edad
- Pacientes que cumplieran los criterios de clasificación respectivos de las siguientes patologías y tuvieran seguimiento en nuestra unidad hospitalaria:
 - Criterios de clasificación ACR/EULAR 2019 para lupus eritematoso sistémico
 - Criterios de clasificación ACR 2010 para artritis reumatoide

- Criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 para esclerosis sistémica
- Criterios de clasificación ACR 1990 para granulomatosis con poliangitis
- Criterios de clasificación ACR 1990 para granulomatosis con poliangitis eosinofílica
- Criterios de clasificación ACR 1990 para panarteritis nodosa
- Criterios de clasificación ACR 1990 para arteritis de Takayasu
- Criterios de clasificación de 2017 para Bechet
- Criterios de clasificación ILAR 2003 para artritis idiopática juvenil
- Criterios de clasificación de 1987 de Alarcon-Segovia de la enfermedad mixta de tejido conectivo
- Criterios de clasificación de 2006 de CASPAR para artritis psoriásica
- Criterios de clasificación de 2002 de ASAS para espondiloartropatía axial
- Criterios de clasificación de 2002 de ASAS para espondiloartropatía periférica
- Criterios de clasificación ACR/EULAR 2017 para miopatías inflamatorias
- Criterios de clasificación revisados de Sapporo de 2006 para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Criterios de clasificación ACR/EULAR de 2016 para síndrome de Sjogren

- Pacientes con antecedente de diagnóstico de infección por SARS CoV 2 de al menos 3 meses iniciado el evento infeccioso agudo confirmado por cualquiera de las siguientes maneras:
 - PCR
 - Prueba rápida
 - Antecedente de sintomatología clásica con contacto confirmado por las pruebas anteriores en el mismo periodo de tiempo
 - Sintomatología clásica con prueba de anticuerpos sanguíneos positiva

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplan los criterios de clasificación de una enfermedad reumatológica
- Pacientes menores de edad
- Oposición del paciente de participar en el estudio
- Pacientes con diagnóstico de fibromialgia (estos pacientes suelen tener sintomatología sistémica sin causa orgánica evidente, actualmente suelen excluirse de todos los estudios que usen parámetros subjetivos)

VARIABLES DE ESTUDIO Y ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN

Edad	Cuantitativa	Discreta	Tiempo que una persona ha vivido a partir del nacimiento	Años que tiene cumplidos al momento del registro.	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Características físicas que diferencian a un hombre o mujer.	1: Hombre 2: Mujer
Tiempo desde el diagnóstico de COVID	Cuantitativa	Discreta	Tiempo desde que se realizó la prueba diagnóstica de COVID-19	Meses desde que se realizó la prueba	Meses
Cefalea	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sensación dolorosa y molesta que se presenta en la región de la cabeza	Ausencia o presencia de cefalea en pacientes con antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Fatiga	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Trastorno caracterizado por cansancio extremo e incapacidad para funcionar debido a la falta de energía.	Ausencia o presencia de fatiga en pacientes con antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Mialgias	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Dolor en músculos o conjunto de músculos no asociado a traumatismos.	Ausencia o presencia de mialgias en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Alteraciones del sueño	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Dificultad para conciliar el sueño a pesar de desearlo	Ausencia o presencia de alteraciones del sueño en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Artralgias	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Dolor en articulaciones no asociado a traumatismos	Presencia o ausencia de artralgias en pacientes con enfermedades reumatológicas y	Sí/no

				antecedente de infección por SARS CoV2	
Debilidad muscular	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Falta o reducción de la fuerza en grupos musculares no asociada a la actividad física	Presencia o ausencia de debilidad muscular en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Lesiones en piel	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Alteraciones en el color o textura de la piel en alguna región del cuerpo	Presencia o ausencia de lesiones en piel en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Caída de cabello	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Aumento notorio en el recambio natural del cabello	Presencia o ausencia de caída de cabello en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Palpitaciones	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Aumento en el ritmo cardiaco preceptible por el paciente, generalmente desencadenado por la actividad	Presencia o ausencia de palpitaciones en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Depresión	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sensación de tristeza persistente asociado a la pérdida de interés en actividades que antes generaban placer	Presencia o ausencia de depresión en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de	Sí/no

				infección por SARS CoV2	
Ansiedad	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sensación de preocupación, nerviosismo o inquietud asociado al presentimiento de que ocurrirá un evento cuyo resultado es incierto	Presencia o ausencia de ansiedad en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Disnea	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sensación de ahogamiento que se exagera con la actividad	Presencia o ausencia de disnea en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	
Trastornos de la memoria/concentración	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Dificultad para retener información nueva, acceder a la información antigua	Presencia o ausencia de trastornos de la memoria/concentración en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Requerimiento de oxígeno suplementario	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Necesidad de usar oxígeno suplementario para realizar sus actividades diarias	Presencia o ausencia de requerimiento de oxígeno suplementario en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no
Trastornos del gusto	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Cambios en el sentido del gusto; disminución de este o alteración en la percepción de sabores familiares	Presencia o ausencia de trastornos del gusto en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de	Sí/no

				infección por SARS CoV2	
Trastornos del olfato	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Disminución o ausencia de la percepción del sentido olfatorio	Presencia o ausencia de trastornos del olfato en pacientes con enfermedades reumatológicas y antecedente de infección por SARS CoV2	Sí/no

Variables de confusión

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Maniobra realizada
1.- Síndrome gripal de origen infeccioso no asociado a infección por SARS CoV2:	Conjunto de signos y síntomas que aparecen durante un proceso infeccioso viral	El síndrome gripal, el síndrome de dificultad respiratoria, la neumonía viral y muchas de las secuelas ocasionadas por la COVID-19 pueden ser ocasionadas por una gran cantidad de virus	Se solicitará evidencia de realización de alguna prueba de identificación del virus ya sea su genoma (prueba de PCR), algún componente estructural (prueba rápida/antígeno viral) o anticuerpos específicos contra el virus (IgG o IgM)
2. Sintomatología previa al proceso infeccioso	Síntomas que existían desde antes del proceso infeccioso agudo	Muchos de los síntomas reportados en el síndrome post-COVID se presentan de igual manera en las enfermedades reumatológicas (fatiga, artralgias, mialgias, debilidad muscular, etc)	Se hará hincapié al paciente al momento del interrogatorio que el síntoma reportado no deberá estar presente previo al momento infeccioso o en su defecto este debe haber empeorado significativamente posterior a dicho evento, deberá ser evidente para el paciente la relación entre el

			evento infeccioso y la exacerbación del síntoma.
3.- Edad	Tiempo que una persona ha vivido a partir del nacimiento	La prevalencia de la fatiga y las alteraciones de la memoria/concentración aumentan de manera progresiva con la edad, podría confundirse con sintomatología post-COVID	Se hará hincapié al paciente al momento del interrogatorio que el síntoma reportado no deberá estar presente previo al momento infeccioso o en su defecto este debe haber empeorado significativamente posterior a dicho evento, deberá ser evidente para el paciente la relación entre el evento infeccioso y la exacerbación del síntoma.
4.- Fibromialgia		La fibromialgia es una enfermedad que produce sintomatología multisistémica y una percepción desproporcionada de la sintomatología sin una causa orgánica que la justifique, teniendo un importante componente emocional. Este padecimiento tiene una alta prevalencia con las enfermedades reumatológicas	Se excluirá a todos los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de fibromialgia ACR 2016

Metodología:

Para ser incluidos, los pacientes debían tener más de 18 años, tener diagnóstico de alguna enfermedad reumatológica ya establecida, haber tenido una infección sintomática confirmada de SARS-CoV2 por alguna prueba de laboratorio (PCR, prueba de antígeno viral o anticuerpos positivos después de un evento infeccioso agudo) y haber transcurrido al un mínimo de 3 meses después del evento infeccioso agudo. Todos los pacientes sin diagnóstico definitivo de enfermedad reumatológica, menores de 18 años, con diagnóstico de fibromialgia (esto se debió a que los síntomas de covid-19 prolongados se asemejan mucho a los de la fibromialgia(22)) que tuvieran menos de 3 meses posteriores al evento infeccioso o sin pruebas de laboratorio que confirmaran dicha infección por SARS-CoV2 fueron excluidos.

A todos los pacientes que acudieron al ambulatorio de reumatología en un periodo de tres meses (1 de junio al 30 de agosto de 2022) se les interrogó sobre el antecedente de infección sintomática por SARS-CoV 2 confirmada por exámenes de laboratorio, en caso de que refirieran dicho evento, se les aplicó un breve cuestionario sobre sintomatología residual, las características del paciente y su enfermedad reumatológica de base, características clínicas del proceso infeccioso y el efecto del proceso infeccioso sobre la enfermedad reumatológica de base.

Se evaluaron las siguientes complicaciones: mialgias, anosmia, ageusia, fatiga, artralgias, palpitaciones, exantemas, cefalea, depresión, alopecia, disnea, trastornos de atención u otros. También se cuestionó si, según criterio del propio

paciente, su enfermedad reumatológica había empeorado, mejorado o no había tenido cambios tras el evento infeccioso. Los datos recopilados se almacenaron electrónicamente.

Se planeó analizar la prevalencia del síndrome post-COVID y sus características en cada una de las enfermedades reumatológicas, pero debido a la rareza de las enfermedades reumatológicas, el tamaño de muestra obtenido fue pequeño, por lo que se decidió subdividir la muestra en 3 grupos: los pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) o misceláneos. En este último grupo se incluyeron todas las enfermedades reumáticas que no alcanzaron un número de muestra superior a 10.

Al capturar la información de los pacientes, se les interrogó de manera dirigida sobre la presencia de los síntomas más reportados en la literatura médica, los síntomas debían haber iniciado al momento de corroborar la infección por SARS CoV2 a través de exámenes de laboratorio, en caso de haber estado presentes en de forma habitual, previo al evento infeccioso, sólo se tomaban como positivos si estos síntomas empeoraron tras la infección, además, debían persistir en el momento del interrogatorio.

Análisis estadístico

La recolección de información se realizó a través de la historia clínica. De los cuales se extrajo información como edad, sexo, fecha de diagnóstico, ingreso a hospitalización y uso de oxígeno suplementario. Juntos para evaluar la recuperación y la presencia de complicaciones post-COVID, se realizó un examen

médico a los pacientes. Se aplicó el paquete glm (v 3.6.2) para ejecutar un modelo de regresión logística binaria para evaluar la influencia de las complicaciones en el síndrome post COVID y su asociación en pacientes con lupus eritematoso y pacientes con artritis mediante el cálculo del riesgo relativo (RR). El modelo se ajustó a la edad y el sexo. Los resultados se presentan como riesgo relativo (RR) con los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95 % con niveles de significación estadística establecidos en 0,05, valor p y puntuación z. Los gráficos fueron generados por el paquete ggplot2 (v 3.3.5). Finalmente, el análisis estadístico se realizó mediante el software R versión 4.2.1.

Para el análisis de las complicaciones post-COVID en pacientes reumatoides se realizó estadística descriptiva univariada. Las complicaciones se tomaron como variables categóricas de su presencia o ausencia en los grupos de estudio, lo que permitió evaluar la frecuencia de presentación durante la evaluación.

8.- Consideraciones éticas:

Para la realización de este estudio se solicitará la aprobación del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud. Se hizo con base en la Ley General de Salud de la República Mexicana y el Reglamento del IMSS aprobado por el comité de ética.

El riesgo es mínimo ya que la intervención realizada consistía en un breve interrogatorio el cual no presentó ninguna alteración a la salud de los pacientes

Se llevó a cabo sin ningún tipo de remuneración económica y con entera disposición del paciente. A los pacientes que participaron, se les explicó de manera clara y concisa los objetivos del estudio, se leyó el consentimiento informado haciendo énfasis en la confidencialidad de sus datos y anonimato, se aseguró que la información ha sido entendida satisfactoriamente, se aclararon todas las dudas y posteriormente firmó dicho consentimiento.

Durante la investigación se garantizó el manejo de la información de manera confidencial y solo con los fines establecidos, sin dañar la intimidad de las personas, respetando las bases éticas del código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2013.

Posibles beneficios: Los pacientes que acepten participar en el estudio no tendrán un beneficio directo. Sin embargo, los resultados del estudio pueden brindar beneficios a los pacientes con secuelas de COVID-19 al generar información sobre la prevalencia de dichas secuelas en pacientes con inmunosupresión.

Posibles riesgos: Riesgo mínimo por poder producir sentimientos de tristeza, desesperanza, ansiedad, incomodidad, etc.

Confidencialidad: Se garantizará mediante el principio del secreto profesional proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos que ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente. Este proyecto se apega a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de particulares vigente en nuestro país, la cual en su artículo 8 cita que todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular,

el cual consiente tácitamente el tratamiento de sus datos, cuando habiéndose puesto a su disposición el aviso de privacidad (consentimiento bajo información) no manifieste su oposición. Se registraron los datos proporcionados en una base de datos. Los resultados de exámenes de laboratorio se identificaron con el nombre y número de seguridad social del participante, sin embargo, al momento de la publicación de resultados se mantendrá el anonimato, por lo cual cumplió el criterio de disociación (procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular ni permitir, por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo).

Consentimiento informado: Se considera necesario la obtención del consentimiento informado previo a la inclusión al estudio. Para evitar la influencia indebida, la persona que solicitará el consentimiento informado no será su médico tratante.

Selección de los participantes: Mediante el muestreo no probabilístico de casos consecutivos se respetará el principio de justicia en la selección de participantes.

Población vulnerable: El estudio no contempló la inclusión de población vulnerable.

En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se sometió a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulación de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

9.- Recursos, financiamiento y factibilidad

a) Físicos: Hospital Centro Médico Nacional siglo XXI.

b) Humanos: 1 residentes de reumatología

Asesor del protocolo de investigación.

c) Materiales: 1 computadora.

1 impresora.

1 fotocopidora.

1000 hojas de papel bond tamaño carta.

30 bolígrafos.

d) Financieros: Financiado por el investigador y el Instituto Mexicano del Seguro Social.

El estudio es factible, ya que se cuenta con los recursos necesarios para llevarlo a cabo y es posible para el seguro y el médico residente asumir la carga económica que representa.

Recursos humanos:

Médico residente Horacio Quiñones Moya. Residente del servicio de

Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de

Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Será el encargado de coordinar con los médicos especialistas adscritos al servicio de Reumatología, el tamizaje de los sujetos candidatos al estudio. Será el responsable de invitar a los mismos a la participación del estudio, de la obtención del consentimiento informado y de la recolección de datos.

Investigador principal: Adolfo Camargo Coronel. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Investigador Asociado, ex miembro del Consejo Nacional de Reumatología.

Participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, participará en la evaluación de los estudios realizados, en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

RESULTADOS.

Entrevistamos a un total de 64 pacientes; 21 con lupus eritematoso sistémico, 19 con artritis reumatoide, 7 pacientes con esclerosis sistémica (SSc), 4 pacientes con espondiloartropatías axiales (axSpA), 3 pacientes con síndrome de Sjogren (SS), 3 pacientes con granulomatosis con poliangitis (GPA), 2 pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), 1 paciente con artritis idiopática juvenil (AIJ), 1 paciente con enfermedad de Still del adulto (AOSD), 1 paciente con artritis psoriásica (APs) y 1 paciente con dermatomiositis (DM).

La mayoría de nuestros pacientes eran mujeres (76,56%), no requirieron oxígeno suplementario (68,19%) y no requirieron hospitalización (90,63%). El resto de las características demográficas y clínicas del proceso infeccioso de cada grupo se describen en la tabla 1.

	Lupus eritematoso sistémico (n=21)	Artritis reumatoide (n=19)	Misceláneos (n=24)	Total (n=64)
Edad (media± DS)	40.28 (±7.9)	53.42 (±8.94)	49.54 (±8.87)	47.3 (±9.64)
Mujeres (%)	19 (90.47%)	14 (73.68%)	16 (66.6%)	49 (76.56%)
Meses desde la infección (media)	3-18 (8.9)	3-19 (9.2)	3-18 (7.25)	3-19 (8.34)
Requirieron oxígeno (%)	1 (4.76%)	8 (42.1%)	12 (50%)	21 (32.81%)
Pacientes hospitalizados (%)	1 (4.76%)	2 (10.52%)	3 (12.5%)	6 (9.37%)
Pacientes en UCI o con VMI	0	0	0	0

Tabla 1. Características de los pacientes analizados y características del evento infeccioso agudo. UCI=Unidad de cuidados intensivos VMI= Ventilación mecánica invasiva

Muchos de los pacientes valorados, el 62,5% (40/64), refirieron no haber notado ningún cambio en su enfermedad tras el proceso infeccioso, un tercio de los pacientes, el 34,38% (22/64), refirieron empeoramiento de su enfermedad

reumatológica y una pequeña parte 1,32% (2/64) informaron una mejoría en su enfermedad reumática subyacente posterior al evento infeccioso.

Cincuenta de los pacientes analizados (78%) reportaron persistencia de síntomas después de 3 meses del evento infeccioso agudo. La prevalencia del síndrome post COVID fue alta y similar entre los 3 grupos; 15 de 21 pacientes (71,4%) en el grupo LES, 15 de 19 pacientes (78,9%) en el grupo AR y 20 de 24 pacientes (83,3%) en el grupo misceláneo, con una media cercana de síntomas presentes en el momento del interrogatorio; 4.2, 5.7 y 5.4 respectivamente (Tabla 2).

	LES (n=21)	AR (n=19)	Misceláneos (n=24)	Total (n=64)
Presencia del syndrome post-COVID (%)	15 (71.4%)	15 (78.94%)	20 (83.3%)	50 (78%)
Número de síntomas (media)	4.2	5.73	5.4	5.14
Fatiga (%)	7 (33.3%)	12 (63.2%)	14 (58.3%)	33 (52%)
Cefalea (%)	5 (23.8%)	9 (47.4%)	8 (33.3%)	22 (34.4%)
Artralgias (%)	4 (19%)	6 (33.3%)	11 (45.8%)	21 (32.8%)
Trastornos del sueño (%)	6 (28.6%)	7 (36.8%)	8 (33.3%)	21 (32.8%)
Mialgias (%)	5 (23.8%)	6 (33.3%)	8 (33.3%)	19 (29.7%)
Debilidad muscular (%)	3 (14.3%)	8 (42.1%)	8 (33.3%)	19 (29.7%)
Palpitaciones	6 (28.6%)	3 (15.8%)	9 (37.5%)	18 (28.1%)

(%)				
Lesiones en piel (%)	3 (14.3%)	5 (26.3%)	6 (25%)	14 (21.9%)
Perdida de cabello (%)	6 (28.6%)	4 (21.1%)	4 (16.7%)	14 (21.9%)
Ansiedad (%)	3 (14.3%)	4 (21.1%)	6 (25%)	13 (20.3%)
Depresión (%)	2 (9.5%)	3 (15.8%)	7 (29.2%)	12 (18.8%)
Otros (%)	2 (9.5%)	5 (26.3%)	5 (20.8%)	12 (18.8%)
Trastornos del gusto (%)	4 (19%)	3 (15.8%)	4 (16.7%)	11 (17.2%)
Trastornos del olfato (%)	3 (14.3%)	5 (26.3%)	3 (12.5%)	11 (17.2%)
Disnea (%)	3 (14.3%)	4 (21.1%)	4 (16.7%)	11 (17.2%)
Trastorno de la memoria o de la concentración (%)	1 (4.8%)	2 (10.5%)	3 (12.5%)	6 (9.4%)

Tabla 2. Pacientes con persistencia de síntomas después del evento infeccioso agudo y frecuencia de dichos síntomas.

Los tres síntomas más comunes informados por grupo fueron fatiga (33 %), pérdida de cabello (28 %) y trastornos del sueño (28 %) para LES; fatiga (63%), cefalea (47%) y debilidad muscular (42%) para AR y fatiga (58%), artralgias (45%) y palpitaciones (37%) para misceláneos.

Se comparó la frecuencia de síntomas entre cada grupo, encontrando una menor prevalencia de la mayoría de estos síntomas en LES en comparación con AR y LES en comparación con misceláneos, casi todas las diferencias no fueron significativas (Tabla 3 y Tabla 4).

Síntoma	RR	95% IC	Valor p	Z score	LES vs AR
Fatiga	0.55	(0.44-0.69)	0.02	0.07	Disminución del riesgo
Cefalea	0.58	(0.43-0.78)	0.05	0.69	*Sin significancia
Artralgias	0.7	(0.5-0.99)	0.18	0.43	*Sin significancia
Mialgias	0.82	(0.62-1.07)	0.291	0.18	*Sin significancia
Palpitaciones	1.3	(1.15-1.64)	0.166	0.26	*Sin significancia
Lesiones en piel	0.66	(0.42-1.05)	0.171	0.29	*Sin significancia
Depresión	0.73	(0.39-1.39)	0.274	0.84	*Sin significancia
Trastornos del olfato	0.66	(0.42-1.05)	0.171	0.13	*Sin significancia
Trastornos del gusto	1.1	(0.85-1.44)	0.393	0.12	*Sin significancia
Disnea	0.78	(0.51-1.19)	0.286	0.7	*Sin significancia
Alteraciones de la memoria o de la concentración	0.61	(0.15-2.38)	0.244	0.68	*Sin significancia
Perdida de cabello	1.2	(0.98-1.45)	0.291	0.92	*Sin significancia

Tabla 3. Comparación de la prevalencia de síntomas entre LES y AR.

Síntomas	RR	95% CI	Valor p	Z score	LES vs MISC
Fatiga	0.57	(0.44-0.73)	0.046	0.21	Disminución del riesgo
Cefalea	0.76	(0.56-1.04)	0.241	0.98	*Sin significancia e
Artralgias	0.47	(0.31-0.7)	0.028	0.06	Disminución del riesgo
Mialgias	0.76	(0.56-1.04)	0.241	0.3	*Sin significancia
Palpitaciones	0.8	(1.61-1.03)	0.263	0.96	*Sin significancia
Lesiones en piel	0.66	(0.4-1.08)	0.185	0.86	*Sin significancia
Depresión	0.48	(0.22-	0.087	0.35	*Sin

		1.06)			significancia
Trastornos del olfato	1.08	(0.73-1.59)	0.43	0.77	*Sin significancia
Trastornos del gusto	1.08	(0.8-1.47)	0.417	0.37	*Sin significancia
Disnea	0.9	(0.58-1.39)	0.413	0.47	*Sin significancia
Trastornos de la memoria o de la concentración	0.51	(0.11-2.34)	0.181	0.41	*Sin significancia
Perdida de cabello	1.4	(1.14-1.71)	0.169	0.25	*Sin significancia

Table 4. Comparación de la prevalencia de síntomas entre LES y misceláneos.

En la figura 1 se muestra el riesgo relativo de presentar manifestaciones en el síndrome COVID largo comparando pacientes con LES y AR. El análisis univariante de la fatiga (síntoma más común) como secuela post-COVID en pacientes reumatoides describe un menor número de casos en pacientes con LES (33%) en comparación con pacientes con AR (63%) o enfermedades misceláneas (58%).

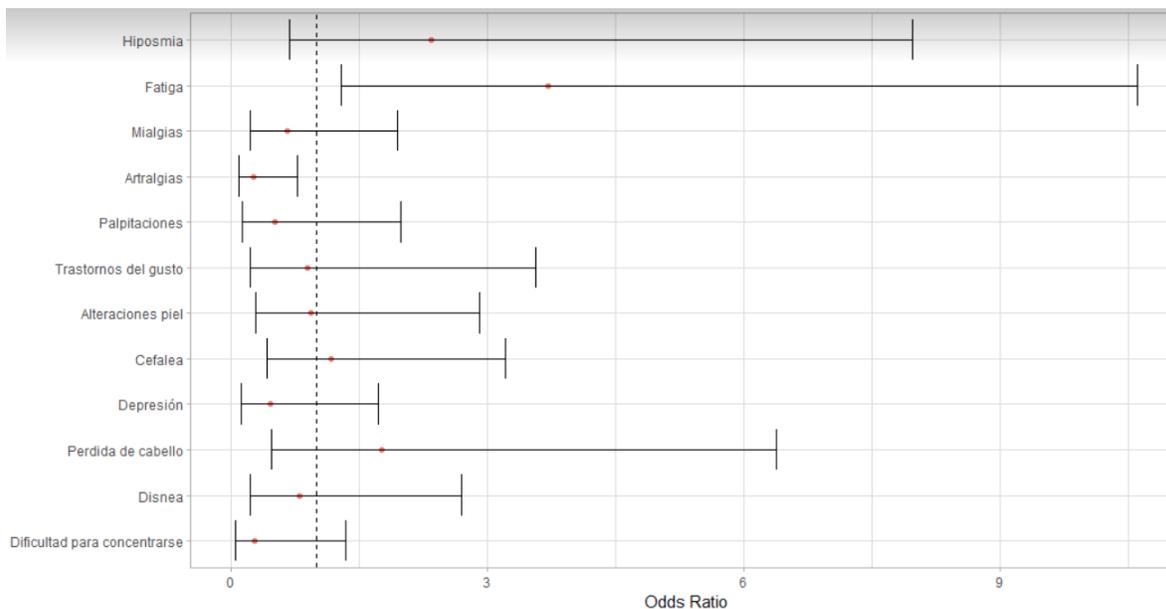


Figura 1. Comparación del riesgo para desarrollar secuelas posteriores post-COVID en y AR. IC 95%

Los resultados obtenidos describen que existe un menor riesgo de presentar fatiga con un RR de 0,55 (IC 95% 0,44-0,69) en pacientes con LES en comparación con AR y un RR de 0,57 (IC 95% 0,44-0,73) en comparación con varios ($p = 0,02$ y $p = 0,046$, respectivamente).

También encontramos un menor riesgo de desarrollar artralgias en los pacientes con LES al compararlos con el grupo misceláneo (tabla 4 y figura 2) con un RR de 0,47 (IC 95% 0,31-0,7), no existiendo otras diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN.

Nuestro estudio encontró una alta prevalencia de síndrome post-COVID en pacientes con enfermedades reumáticas, con pocas diferencias entre los grupos analizados. Resaltamos que a pesar de que más del 30% de los pacientes incluidos en el estudio requirieron el uso de oxígeno suplementario, solo el 10% recibió atención hospitalaria, la razón de esto no fue investigada.

Como ya se ha informado en la literatura reciente, la infección por SARS-CoV2 se ha relacionado con la aparición de enfermedades reumáticas(25), en este estudio al menos 3 pacientes sanos previos iniciaron con síntomas reumatológicos tras el proceso infeccioso y posteriormente fueron clasificados (1 PM, 1 LES y 1 GPA).

La prevalencia del síndrome post-COVID ha sido reportada en muy diferentes proporciones a través de varios estudios observacionales, pero son pocos los que han descrito la presencia de este síndrome en pacientes con enfermedades

reumáticas(24). Nuestro estudio tuvo múltiples limitaciones; el tamaño de la muestra total y para cada enfermedad fue pequeño, hubo diferencias considerables en las características basales entre los grupos evaluados, el tiempo transcurrido entre el interrogatorio y el proceso infeccioso fue muy variable, un análisis de los tratamientos recibidos durante el proceso infeccioso agudo o de no se realizó su enfermedad reumatológica y no se reclutaron pacientes con enfermedad grave o crítica.

En general, los pacientes con LES presentaron una menor prevalencia de la mayoría de los síntomas en comparación con la AR y el grupo misceláneo, pero como se mencionó anteriormente, la mayoría no fue estadísticamente significativa. Como se informó en un metaanálisis publicado previamente sobre la prevalencia y las características de los síntomas post-COVID(23), la prevalencia de estos síntomas después del evento infeccioso no difiere entre pacientes con o sin enfermedades reumatológicas cuando se compara con nuestros resultados (34) (presencia de síndrome post COVID: 80% vs 78%, cansancio 58% vs 52%, cefalea 44% vs 34,4%, caída del cabello 25% vs 21,9%, etc.), el resto de síntomas se refieren en la Tabla 2.

CONCLUSIONES.

La prevalencia del síndrome post-COVID reportada en nuestro estudio no difirió de la reportada en el metaanálisis de Lopez-León, et al, los principales síntomas reportados fueron los mismos y su prevalencia fue similar, por lo que podemos concluir que el síndrome post-COVID se presenta de forma muy similar en

pacientes con enfermedades reumatológicas a pacientes sin estas condiciones. Se encontró una menor prevalencia de fatiga, pero no de otros de estos síntomas, en pacientes con LES en comparación con AR. Se requieren estudios epidemiológicos más grandes para confirmar estos hallazgos.

Referencias:

- 1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(13):1239–42.**
- 2. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. Nat Rev Rheumatol. 2021;17(2):71–2.**
- 3. Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with COVID-19. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):S737–9.**
- 4. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2030–40.**
- 5. Group RC. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform**

trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;19(21):1–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00435-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00435-5)

6. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.

7. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–45.

8. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-Analysis. *BMJ*. 2020;370(July 2020):1–18.

9. Marconi VC, Ramanan A V., de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1407–18.

10. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141–54.

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* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

12. World Health Organization. WHO COVID-19 Case definition. *Update Public Health Surveillance COVID-19* [Internet]. 2020;(December 16):1. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2
https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2
https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case

13. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2021;53(10):737–54. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

14. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:1–18.

15. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. A narrative review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362–8.

16. Raveendran A V, Jayadevan R, Sashidharan S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-

19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. 2020;(January).

17. Fernández-De-las-peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-covid symptoms (Post-acute covid, long covid, persistent post-covid): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):1–9.

18. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370.

19. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology*. 2020;95(13):559–60.

20. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med [Internet]*. 2021;27(1):28–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>

21. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399–401.

22. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with covid-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):1–12.

23. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:1–2.
24. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: A prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021;11(3):2–7.
25. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–6.
26. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-Month Follow-up Chest CT findings after Severe COVID-19 Pneumonia Manuscript type: Original Research. *Radiology* [Internet]. 2021;299(1):E177–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497317/>
27. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10270):220–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)

28. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J* [Internet]. 2021;57(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>
29. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci*. 2020;35(46):1–15.
30. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study: A brief title: Cerebral Changes in COVID-19. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;25(2):100484. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
31. Miyazato Y, Morioka S, Tsuzuki S, Akashi M, Osanai Y, Tanaka K, et al. Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):4–6.
32. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, á Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;(Xx):1–6.
33. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory

outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021;76(4):402–4.

34. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: An observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J* [Internet]. 2021;57(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03481-2020>

35. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: A population-based cohort study. *Thorax*. 2021;76(4):405–7.

36. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(11 November):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>

37. Truffaut L, Demey L, Bruyneel AV, Roman A, Alard S, De Vos N, et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir Res* [Internet]. 2021;22(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01625-y>

38. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089–98.
39. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022;23(2):194–202.
40. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
41. van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract*. 2022;39(1):159–67.
42. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective — a narrative review. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2022;41(2):337–48. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-06001-1>
43. Diagnosis C-. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. 2021;1–19.

44. Espinosa Rodríguez P, Martínez Aguilar A, Ripoll Muñoz MP, Rodríguez Navarro M. Long COVID: Is it really myalgic encephalomyelitis? Bibliographic review and considerations. *Semergen*. 2022;48(1):63–9.
45. Almishal RO, Yassine HM. Potential Interaction and Molecular Mechanisms. 2019;(Figure 1):1–18.
46. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
47. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–7.
48. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021;9(3):1–12.
49. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a

randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143–51.

50. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790–802.

51. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):e498–506.

52. Vehar S, Boushra M, Ntiamoah P, Biehl M. Update to post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the “long-haulers.” *Cleve Clin J Med*. 2021;1–6.

Anexos

a) Hoja de recolección de datos

Anexos

Protocolo de estudio: Secuelas post- COVID 19 en pacientes con enfermedades reumatológicas

Nombre: _____ Fecha: _____

Número de seguridad social: _____ Sexo: H M

Enfermedad/es reumatológica/s: _____ Edad: ____ Teléfono: _____

1.- Fecha de diagnóstico de COVID-19 (escribir si fue por PCR, prueba nasal rápida de antígeno o clínica sugestiva con contacto comprobado): _____

2.- Esto fue hace: <3 meses 3-6 meses 6-12 meses >12 meses

3.- Su enfermedad; ¿la atribuye a la infección por SARS-CoV 2 o a la vacunación contra este virus?

Si No

4.- ¿Requirió hospitalización? Si No

Días de hospitalización: _____

5.- ¿Requirió oxígeno? Si No

6.- ¿Cómo se le administró el oxígeno? Puntas nasales Mascarilla Requirió intubación:

7.- A su criterio, desde que se enfermó, su enfermedad reumatología.....

Mejóro Sin cambios Empeoro

8.- ¿Hubo que modificar su medicación?

Sí, tuve que aumentar la dosis de algún medicamento

Sí, tuve que disminuir la dosis de algún medicamento

Si, tuve que agregar un nuevo fármaco

No

9.- A sus palabras; ¿tiene, al día de hoy alguna secuela? (en caso de responder no, suspender interrogatorio): Si No

10.- Disminución del olfato:

Si No

11.- ¿Requiere aún oxígeno?

Si No

12.- Fatiga:

Si No

13.- Dolores musculares:

Si No

13.- Dolores articulares (en caso de ya tenerlos si estos han empeorado o mejorado):

Si No Han empeorado Han mejorado

14.- Dificultad para dormir:

Si No

15.- Debilidad muscular:

Si No

16.- Palpitaciones:

Si No

17.- Trastornos del gusto:

Si No

18.- Alteraciones en piel:

Si No ¿Cuál? _____

19.- Episodios recurrentes de cefalea:

Si No

20.- Desde su enfermedad, ¿desarrollo ansiedad o depresión?

Si No

21.- en caso de tener ya el diagnóstico solo mencionar si esta empeoró o mejoró

Mejóro Empeoró

22.- en caso de haber tenido perdida de cabello, ¿esta persiste?

Sí No

23.- En caso de tener una secuela no mencionada escribala sobre la línea:

24.- En caso de haber tenido temporalmente alguna secuela, escribala y determine su duración:
