



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

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

**"CARACTERÍSTICAS DE INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES
RELACIONADOS CON HOSPITALIZACIÓN Y MORTALIDAD"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

MAYRA PAULINA GARCÍA MATA

ASESOR DE TESIS:

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS



NÚMERO DE REGISTRO: 08-121.2021



CD. MX. ENERO 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.

“CARACTERÍSTICAS DE INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES RELACIONADOS CON LA DEFUNCIÓN Y HOSPITALIZACIÓN, ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL ISSSTE”.

NÚMERO DE REGISTRO: 08-121.2021

DR. FELIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ

SUBDIRECTOR ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 NOVIEMBRE” ISSSTE

DR. PAUL MONDRAGON CONTRERAS

JEFE DE INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 NOVIEMBRE” ISSSTE

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

MÉDICO ADSCRITO Y JEFA DE SERVICIO DE SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE

DRA. MAYRA PAULINA GARCÍA MATA

MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA AUTOR DE TESIS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

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

**"CARACTERÍSTICAS DE INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
REUMATOLÓGICAS Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES RELACIONADOS CON LA
DEFUNCIÓN Y HOSPITALIZACIÓN, ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL ISSSTE".**

NÚMERO DE REGISTRO: 08-121.2021.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

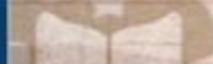
PRESENTA:

DRA. MAYRA PAULINA GARCÍA MATA

ASESOR DE TESIS:

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2022



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 está 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 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 o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN	6
ABREVIATURAS	7
INTRODUCCIÓN	8
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	18
HIPÓTESIS	19
OBJETIVO GENERAL	19
OBJETIVOS PARTICULARES	19
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	20
ASPECTOS ÉTICOS	25
CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD	27
RECURSOS	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIÓN	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
AUTORIZACIONES	43
ANEXOS	47

RESUMEN

Introducción: La pandemia por COVID-19 ha incrementado la mortalidad en todo el mundo. En la población general el 30% de los pacientes desarrolla un cuadro severo que requiere hospitalización con una mortalidad aproximada del 5%. Los factores de riesgo para enfermedad severa y mortalidad son: edad avanzada, sexo masculino y la presencia de comorbilidades, en pacientes con enfermedad reumatológica un factor de riesgo agregado es el consumo de glucocorticoides a una dosis igual o mayor al equivalente de prednisona 10mg/día, en esta población la tasa de hospitalización reportada es del 46%, con una mortalidad hasta del 9%.

Objetivo: Describir las características de la infección por COVID-19 en pacientes con enfermedades reumatológicas e identificar los factores asociados con hospitalización y mortalidad.

Método: Estudio prospectivo de pacientes con enfermedades reumáticas e infección por COVID-19 en el periodo de mayo del 2020 a mayo de 2021, recopilamos información en base a la encuesta de COVID-19 Global Rheumatology Alliance

Resultados: Se realizaron 303 encuestas: 232 mujeres y 71 hombres, la edad media fue de 54 ± 5.2 años. Las enfermedades reumatológicas más frecuentes fueron: artritis reumatoide con 49.4%, lupus eritematoso sistémico 21.8% y artritis psoriásica 6.3%. El medicamento más empleado por los pacientes fue metotrexate en el 39.9%, seguido de inhibidores de CD20 en 17.2% y anti-maláricos en 12.9%. El 30% recibía glucocorticoides a dosis variables.

El 28.7% de los pacientes fueron hospitalizados, de éstos 6.6% requirieron dispositivos de alto flujo de oxígeno y 8.6% ventilación mecánica asistida. 20.8% de los pacientes presentaron complicaciones asociadas: 6.6% síndrome de distres respiratorio del adulto, 8.6% infección secundaria y se reportaron 40 defunciones 13.2%.

Las siguientes variables se asociaron con mayor probabilidad de hospitalización (todas $p < 0,05$): edad mayor de 65 años, sexo masculino, presencia de comorbilidades como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, y EPOC

Conclusión: En nuestro estudio el mayor porcentaje de manifestaciones fueron de leves a moderadas únicamente el 28.7% requirieron hospitalización. El peor pronóstico se asoció con comorbilidades descritas para la población general.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS.	
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina
SRC	Síndrome de liberación de citocinas
CE	Células epiteliales
FARMEs	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos
FARMEb	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos
JAKi	Inhibidores de Janus Kinasa
Anti-TNF	Anti-Factor de Necrosis tumoral
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
HCQ	Hidroxicloroquina
GCC	Glucocorticoides
PJP	Pneumocystis jiroveci

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el SARS-CoV-2 y está asociada con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), así como con complicaciones extrapulmonares como trombosis vascular, coagulopatía y un síndrome hiperinflamatorio que contribuye a la gravedad de la enfermedad y mortalidad. Desde su aparición en Wuhan en 2019 y se llegada a latinoamérica en febrero de 2020 los reumatólogos de todo el mundo se han planteado situaciones en relación al impacto de COVID-19 en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas debido a que en estos pacientes se ha identificado un mayor riesgo de infecciones graves en comparación con la población general, este incremento de susceptibilidad se ha asociado a los mecanismos proinflamatorios propios de las patologías, el impacto de las comorbilidades crónicas y las secuelas del tratamiento inmunosupresor ⁽¹⁾

Virología

Los coronavirus constituyen una familia de virus ARN, monocatenario y de cadena positiva, envueltos, causan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas. Se han descrito siete coronavirus que causan enfermedad en humanos: 229-E (α -CoV), NL63 (α -CoV), OC43 (β -CoV), HKU1 (β -CoV), MERS-CoV (β -CoV), SARS-CoV (β -CoV) y el séptimo miembro es el recién descubierto SARSCoV-2 (β -CoV). ⁽²⁾

El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y picos distintivos, que van desde 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar. A través de la recombinación y variación genética, los coronavirus pueden adaptarse e infectar a nuevos huéspedes. El genoma viral tiene aproximadamente de 27-32 kb³ y codifica proteínas estructurales y no estructurales. ⁽¹²⁾

- Espícula (proteína S): se proyecta a través de la envoltura viral y forma las espículas de la corona; se encuentra glucosilada y es la encargada de mediar la unión del receptor, así como su fusión con la célula del huésped. ⁽³⁾
- Proteína de membrana (M): posee dos extremos, un dominio N-terminal corto que se proyecta en la superficie externa de la envoltura y un extremo C-terminal largo interno; juega un papel importante en el ensamblaje del virus. ⁽³⁾
- Proteína de la nucleocápside (N): se asocia con el genoma de ARN para formar la nucleocápside; se piensa que puede estar involucrada en la regulación de la síntesis del ARN e interactúa con la proteína M al momento de la replicación viral.⁴
- Proteína de la envoltura (E): es una proteína que funciona como porina, formando canales iónicos, se desconoce su función específica; sin embargo, en el virus SARS-CoV esta proteína participa en el ensamblaje del virus. ⁽⁴⁾

A lo largo de la evolución de la pandemia se han registrado variantes de riesgo:

- Variante B.1.1.7 (Alpha): también conocida como 20I / 501Y.V1, se identificó por primera vez en el Reino Unido a fines del 2020 y se asoció temporalmente con un aumento de las infecciones regionales, se caracteriza por mayor transmisibilidad y algunos estudios sugieren que también puede estar asociada con una mayor gravedad de la enfermedad. ⁽⁵⁾
- Variante B.1.617.2 (Delta): también conocido como 20A / S: 478K, se identificó por primera vez en la India en diciembre de 2020 y se ha convertido en una de las variantes prevalentes, los datos sugieren que B.1.617.2 es más transmisible, así como con mayor riesgo de hospitalización que B.1.1.7. ⁽⁶⁾
- Variante B.1. 427/B.1.429 (VOC) originalmente detectada en California. El linaje B.1.427/B.1.429 tiene mutaciones de la glicoproteína pico y L452R en el dominio obligatorio del receptor, esta mutación reduce la actividad neutralizante por parte de anticuerpos. También tiene mutaciones S13I, W152C del dominio N- terminal, dan como resultado una pérdida total de neutralización para 10 de los 10 mAb específicos de NTD ya que el sitio antigénico de NTD fue remodelado por un cambio del sitio de escisión del péptido señal y la formación de un nuevo enlace disulfuro. Es de interés ya que evade la neutralización inmunológica alterando la unión al disulfuro C15/C136 en la región N-términal del NTD. ⁽⁷⁾

Epidemiología y transmisión de COVID-19

Desde los primeros informes de casos de Wuhan a finales de 2019, se han reportado casos en todos los continentes. A nivel mundial, se han informado más de 180 millones de casos confirmados de COVID-19. En México los primeros casos confirmados en México se informaron el 28 de febrero de 2020: un caso en la Ciudad de México y el otro en el estado de Sinaloa. Ambos casos tenían antecedentes de viaje a la región de Lombardía en Italia antes del inicio de los síntomas. Actualmente se han registrado más de dos millones de casos confirmados, con una tasa de letalidad global de 6.9%. ⁽⁸⁾

La transmisión directa de persona a persona a través de gotas de Flügge respiratorias es el principal medio de transmisión del SARS-CoV-2, especialmente

a corta distancia dentro de dos metros. La infección también puede ocurrir si las manos de una persona están contaminadas por estas secreciones o al tocar superficies contaminadas y luego se tocan los ojos, la nariz o la boca. ⁽¹⁰⁾

Fisiopatología:

Factores virales y del huésped influyen en la patogénesis del SARS-CoV-2. La ACE 2 es una proteína de membrana tipo I que tiene receptores en el pulmón, corazón, riñón e intestino. Se ha documentado que la replicación viral primaria ocurre en el epitelio de la mucosa de la cavidad nasal y faringe. ⁽¹³⁾ Los receptores ACE 2 que están localizados en el tracto respiratorio inferior de los humanos son los receptores celulares para SARSCoV-2, ya que el virión cuenta con S-glucoproteína en la superficie del coronavirus que es capaz de unirse al receptor ACE 2 de las células humanas. La proteasa celular TMPRSS2 también parece importante para la entrada de células del SARS-CoV-2. ⁽¹⁴⁾ La glucoproteína S incluye dos subunidades, S1 y S2: la primera determina el tropismo celular, y la segunda media la fusión de la membrana celular del virus. Posterior a esta fusión de membrana, el ARN del genoma viral es liberado en el citoplasma, el ARN no envuelto traduce dos lipoproteínas pp1a y pp1ab, que forman el RTC en una vesícula de doble membrana que continuamente se replica. ^(15,16)

La literatura describe la relación de la susceptibilidad genética y la inflamación, ya que no todas las personas expuestas a SARS-CoV-2 están infectadas y no todos los pacientes infectados desarrollan enfermedad grave. En consecuencia, la infección por SARS-CoV-2 se puede dividir aproximadamente en tres etapas: etapa I, un período de incubación asintomático con o sin virus detectable; estadio II, período sintomático no grave con presencia de virus; estadio III, estadio sintomático respiratorio grave con alta carga viral. ⁽¹⁷⁾

Clínicamente, las respuestas inmunitarias inducidas por la infección por SARS-CoV-2 son de dos fases. Durante las etapas de incubación y no graves, se requiere una respuesta inmune adaptativa específica para eliminar el virus y evitar la progresión de la enfermedad a etapas graves. Existen diferencias genéticas que parecen contribuir en variaciones con la respuesta inmune ante los patógenos. En la etapa III, se genera importante daño pulmonar. El mal estado general del huésped y la presencia de comorbilidades facilitan el deterioro de una respuesta inmunitaria protectora, en tal caso el virus se propagará y se producirá una destrucción masiva de los tejidos afectados. Especialmente en órganos que tienen una alta expresión de ACE2, como el intestino y el riñón. ⁽¹⁶⁾ Las células dañadas inducen una inflamación innata en los pulmones que está mediada en gran medida por macrófagos y granulocitos proinflamatorios. La inflamación pulmonar es la principal causa de trastornos respiratorios potencialmente mortales en la etapa grave. Por lo tanto, una buena salud general puede no ser ventajosa para los

pacientes que han avanzado a la etapa grave: una vez que se produce un daño pulmonar grave, se deben hacer esfuerzos para suprimir la inflamación y controlar los síntomas. ^(16,18)

Tormenta de citocinas y daño pulmonar

Las proteínas accesorias juegan un papel en la evasión e inflamación inmunes, incluida la inhibición de los interferones de tipo I (3b y 6), la inducción de apoptosis (3a, 3b, 8a), la modulación de la síntesis de ADN celular (6, 8b), estimulación de la síntesis de quimiocinas (3a, estimula el ligando 5 de quimiocinas, CCL5; y ligando de quimiocina de motivo CXC 8, CXCL8), e inflamación (activa la inflamación a través de NF- κ B y MAPK-8). ⁽¹⁹⁾

Después de la entrada viral, la ECA2 se regula a la baja, lo que paradójicamente mejora la patología, porque se ha demostrado que la presencia de ECA2 protege contra la lesión pulmonar aguda. ⁽²⁰⁾ Específicamente, la regulación a la baja de ECA2 conduce a una sobreproducción compensatoria de angiotensina II por la ECA. La angiotensina II a su vez estimula su receptor tipo 1a, lo que aumenta la permeabilidad vascular pulmonar y potencia la patología pulmonar. ⁽¹⁹⁾ Si bien la respuesta inmune es fundamental para la resolución de la infección, también puede potenciar la patogénesis en la segunda fase de la enfermedad con una observación paradójica de que las cargas virales a menudo disminuyen cuando aumenta la gravedad de la enfermedad. ^(16,19)

Una vez que el SARS-COV-2 accede a las células y subsecuentemente libera su material genético, es reconocido por receptores intracelulares de la inmunidad innata, como el receptor tipo Toll 7 (TLR7), RIG-1 y MDA 5, activando una cascada de señalización, lo que conduce a la expresión de IFN tipo I (α y β) cuyo objetivo es interferir en la replicación viral. Por otra parte, los antígenos virales pueden ser procesados por las células presentadoras de antígeno mediante su MHC-I al TCR del linfocito T CD8+, lo cual conlleva la citotoxicidad por liberación de sus enzimas proteolíticas. Al mismo tiempo, comienza la síntesis incrementada de mediadores proinflamatorios (tormenta de citocinas) como: IL-1B (activación de neutrófilos y pirógeno endógeno), IL-6 (activación de neutrófilos), IL-7 (diferenciación de linfocitos T), IL-8 (activación de neutrófilos), IL-9 (factor de crecimiento para linfocitos), IL-10 (suprime la proliferación y producción de citocinas de linfocitos) y TNF- α (activa la respuesta de neutrófilos e incrementa la síntesis de PCR). ^(16,19)

Respecto a la inmunidad celular, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad grave padecen linfopenia (≤ 600 cel/mm³), hasta ahora la evidencia sugiere una mayor participación de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) en la etapa

aguda; en etapas avanzadas, cuando se presenta coinfección existe aumento de los leucocitos. Un aumento en el recuento de neutrófilos, así como el incremento de la ratio neutrófilos/linfocitos, generalmente indica una mayor gravedad de la enfermedad y desenlace poco favorable. En cuanto a la inmunidad humoral, se ha descrito que, en el plasma de pacientes convalecientes, las células B producen anticuerpos dirigidos a la glucoproteína SARS-CoV-2, específicamente a la proteína, en los pacientes con enfermedad grave existen mayores niveles de IgG y títulos más altos de anticuerpos totales asociados con peor pronóstico. ⁽¹⁹⁾

La tormenta de citocinas es el factor que genera el daño al epitelio respiratorio. Interesantemente, se ha demostrado que los pacientes que requieren cuidados intensivos presentan aumento muy importante de IL-6 y GM-CSF. Estudios histopatológicos relatan como hallazgo infiltración masiva de neutrófilos y macrófagos, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas y engrosamiento de la pared alveolar y necrosis de ganglios linfáticos sugere de daño inmunomediado. ^(16,19)

Papel del endotelio en pacientes con COVID-19

El endotelio consta de una sola capa de células endoteliales que recubren todo el sistema vascular. La función de los vasos homeostáticos es crucial y está mediada por la producción equilibrada de diversas hormonas, neurotransmisores y factores vasoactivos. ⁽²¹⁾ Tanto las CE arteriales como las venosas y las células del músculo liso arterial expresan el receptor ACE-2 siendo blancos directos del SARS-CoV-2. Sin embargo, la disfunción endotelial también podría ocurrir de forma secundaria a la activación de cascadas inflamatorias /o de coagulación y del complemento. En estudios post mortem se ha observado la presencia endotelitis y coagulación de vasos sanguíneos pequeños. Las imágenes de microscopía electrónica del endotelio renal, pulmonar y cardíacos revelaron la presencia de estructuras virales intracelulares del SARS-CoV-2 en las CE y las paredes vasculares de diferentes órganos mostraron destrucción de las CE, ruptura de las uniones intercelulares, edema celular y pérdida de contacto con la membrana basal. ⁽²¹⁾

Diferentes mecanismos, como apoptosis, necrosis o piroptosis, podrían ser la causa de todos estos procesos, la necrosis de CE provoca la pérdida de la integridad de la membrana celular

Exposición viral y período de contagio

El periodo de incubación en promedio es de 5.2 días con una media de 4.7 días que transcurren entre el inicio de los síntomas, La capacidad de transmitir el

SARS-CoV-2 inicia antes del desarrollo de los síntomas y se incrementa en las primeras etapas del curso de la enfermedad; el riesgo de transmisión disminuye a partir de entonces. La transmisión posterior a 7 - 10 días de enfermedad es poco probable. La duración de la eliminación del ARN viral es variable y puede aumentar con la edad y la gravedad de la enfermedad. la duración de la detección de ARN viral en muestras respiratorias es hasta de 18 días después del inicio de los síntomas, sin embargo, el ARN viral detectable no indica necesariamente la presencia de virus infecciosos. ⁽¹¹⁾

y la fuga incontrolada de contenido intracelular hacia el espacio extracelular. Esto desencadena una respuesta inflamatoria que atrae a los fagocitos al sitio dañado y causa lesión tisular e inhibición de la reparación. Finalmente, en la piroptosis se activan las caspasas se activan de manera similar a la activación durante la apoptosis. Aunque se ha propuesto que todos estos procesos pueden ocurrir en pacientes con COVID-19, la gran lesión de CE observada parece estar más cerca de la piroptosis o necrosis que de la apoptosis. ^(21,22)

Trombosis secundaria a lesión endotelial

La inflamación persistente altera las actividades anticoagulantes biológicas, alterando el equilibrio hemostático para favorecer un aumento de la reactividad plaquetaria, disfunción de las CE y formación de trombos. ⁽²²⁾ Las citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α son mediadores importantes involucrados en la activación de la coagulación al regular al alza los factores protrombóticos e inhibir la actividad fibrinolítica. ⁽²²⁾ Durante los eventos inflamatorios, las citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 β inducen la producción de PAI-1, el principal activador del plasminógeno en las CE vasculares. Además, los gránulos α de plaquetas también contienen grandes cantidades de PAI-1, que se liberan tras la activación.

La pérdida de CE debido a la infección por SARS-CoV-2 podría conducir a la ruptura de la barrera endotelial, fuga vascular y exposición de células que expresan factor tisular. Esto conduce a una activación anormal del sistema de coagulación que provoca vasculitis de vasos pequeños y microtrombosis. El análisis histológico en pacientes con COVID-19 ha mostrado tasas de microtrombos capilares alveolares. Se ha demostrado que niveles séricos más altos de dímero D son una indicación de trombosis y sus niveles se correlacionan con la probabilidad de tener embolia pulmonar ⁽²³⁾.

Presentación clínica:

En población general el cuadro clínico más frecuente se caracteriza por síntomas leves como fiebre, tos y fatiga, las manifestaciones reumáticas como las artralgias y la artritis pueden prevalecer en aproximadamente una séptima parte de los individuos. Cabe señalar que los pacientes con infección por COVID-19 pueden tener características que simulan enfermedades reumáticas, como artralgias, neumonía intersticial aguda, miocarditis, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia y tormenta de citocinas con características similares a la linfocitosis hemofagocítica secundaria. ⁽³⁹⁾

Sólo 30% requerirá tratamiento intrahospitalario por presencia de neumonía atípica y que puede complicarse con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario al efecto citopático del virus en el tracto respiratorio; asimismo, se espera una mortalidad general alrededor de 5%, pero puede ser mayor en casos de pacientes críticamente enfermos. Los principales factores de riesgo para enfermedad severa descritos son: edad \geq 65 años, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva y neoplasias. ⁽²⁶⁾ Se describe predominio en el sexo femenino tal como se muestra en la tabla 1. ⁽²⁷⁾

Características clínicas la población general

	China		Europa		EUA		México	
	Guan W Et al ² (n=1,099)	Wu Z Et al ¹⁰ (n=73,314)	Lechien JR Et al ¹¹ (n=1,420)	Grasselli G Et al ¹² (n=1,591)	Bialek S Et al ¹³ (n=4,226)	Arentz M Et al ¹⁴ (n=21)	Bello- chavolla OY Et al ⁵ (n=15,529)	Mejía-Vilet JM Et al ¹⁵ (n=329)
<i>Hombres (%)</i>	58.0	N/D	32.3	82	N/D	52.0	57.8	64
<i>Edad, años</i>	47 (35-58)	30-79 (87%)	39.1=12.09	63 (56-70)	31% (>65)	70 (43-92)	46.5=15.1	49 (41-60)
<i>Comorbilidades</i>	23.7	N/D		68	N/D	86.0		70
<i>DM</i>	7.4		1.7	17		33.3	18.2	24
<i>HAS</i>	15.0		9.2	49			21.7	27
<i>ECV</i>	2.5			21		42.9		
<i>ERC</i>	0.7		0.4	3		47.6		6
<i>EPOC</i>	1.1			4		33.3	2.5	
<i>Obesidad</i>	N/D			N/D			20.7	40
<i>Tabaquismo</i>	12.6		14.2	N/D				7
<i>Síntomas (%)</i>		N/D		N/D	N/D		N/D	
<i>Fiebre</i>	88.7		45.4			52.0		92
<i>Tos</i>	13.9		63.2			48.0		87
<i>Cefalea</i>	4.8		70.3					49
<i>Disnea</i>	38.1		28.4			76.0		70
<i>Odinofagia</i>	14.9		52.9					30
<i>Obstrucción nasal</i>	3.8		67.8					N/D
<i>Astenia/fatiga</i>	83.2		63.3					N/D
<i>Mialgias</i>	0.5		62.5					45
<i>Diarrea</i>	84.4		38.1					17
<i>Linfopenia</i>	100.0	N/D	N/D	N/D	N/D	67.0		N/D
<i>Falla renal</i>	0.5	N/D	N/D	N/D	N/D	19.1		N/D
<i>Casos leves (%)</i>	84.0	81.0	N/D		N/D	14.2	29.5	
<i>Hospitalización (%)</i>	100.0	14.0	8.1	100	12.0	19.0	30.9	65
<i>UCI admisión (%)</i>	5.0	5.0	N/D	100	2.8	81.0	4.4	35
<i>VMA (%)</i>	1.4-2.3	N/D	N/D	88	N/D	71.0	4.3	
<i>Mortalidad (%)</i>	1.4	2.3	N/D		1.8-3.4	52.4	9.2	
<i>Mortalidad en UCI (%)</i>		49.0		26	N/D			53

Hallazgos de laboratorio

Las anomalías de laboratorio observadas en COVID-19 moderado a grave, incluyen: la elevación de proteína C reactiva sérica (aumenta en > 60% de los pacientes), lactato deshidrogenasa (aumenta en aproximadamente 50% - 60%), alanina aminotransferasa (aumenta en aproximadamente 25%) y aspartato aminotransferasa (aproximadamente 33%). Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan albúmina baja. ⁽²⁵⁾ La anomalía hematológica más común es la linfopenia (recuento absoluto de linfocitos $<1,0 \times 10^9 / L$), que está presente hasta en el 83% de los pacientes hospitalizados con COVID-19. También es frecuente la prolongación de los tiempos de protrombina (> 5% de los pacientes), la trombocitopenia leve (presente en aproximadamente el 30% de los pacientes) y los valores elevados del dímero D (en el 43% -60% de los pacientes). Sin embargo, la mayoría de estas características de laboratorio son inespecíficas y son comunes en la neumonía. El dímero D y, en menor grado, la linfopenia parecen tener las mayores asociaciones pronósticas. ⁽²⁵⁾

Imagen

Las anomalías características de las imágenes de tomografía computarizada de tórax son opacidades difusas en vidrio deslustrado periférico, las cuales tienen márgenes mal definidos, broncogramas aéreas, engrosamiento interlobulillar o septal liso o irregular y engrosamiento de la pleura adyacente. Al comienzo de la enfermedad, los hallazgos de las imágenes en tomografía de tórax están presentes en aproximadamente el 15% de los individuos y los hallazgos de la radiografía de tórax en el 40%. La evolución de las alteraciones puede ocurrir en las primeras 2 semanas después del inicio de los síntomas. ⁽²⁸⁾

Factores de riesgo de COVID-19 grave

Las tasas de mortalidad varían globalmente del 5,6 al 15.2%, con un mayor riesgo de muerte para las personas de edad avanzada y aquellas con enfermedades comórbidas como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y la morbilidad respiratoria.

Tratamiento de soporte respiratorio

En cuanto al manejo y soporte de la insuficiencia respiratoria aguda y el SDRA se han publicado guías que los Institutos Nacionales de Salud actualizan periódicamente. ^(29,30)

Más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxígeno suplementario. Para los pacientes que no responden a la terapia de oxígeno convencional, se puede administrar oxígeno a través de puntas nasales de alto flujo. Para los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva, se recomienda la ventilación protectora pulmonar con volúmenes tidales bajos (4-8 ml /kg, peso corporal) y una presión de meseta inferior a 30 mg Hg. Además, la posición en decúbito prono, una estrategia de presión espiratoria final positiva más alta y el bloqueo neuromuscular a corto plazo con relajantes musculares pueden facilitar la oxigenación. ⁽³¹⁾ Actualmente, no existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones con respecto a la intubación más temprana frente a la posterior.

Aproximadamente el 8% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 experimentan una coinfección bacteriana o micótica, pero hasta el 72% son tratados con antibióticos de amplio espectro. ⁽³²⁾

En general se recomienda clasificar los síntomas en base a la gravedad para enfocar el tratamiento, (Tabla 2)

	Síntomas
Síntomas leves	Síntomas de resfriado común, como odinofagia, rinorrea, anosmia y/o disgeusia, fatiga, mialgias, artralgias, anorexia, diarrea, fiebre.
Síntomas Moderados	Evolución de síntomas leves a disnea o taquipnea (> 20 / min) o hipoxia o cianosis.
Síntomas graves	Incluyen todos los anteriores, pero acompañados de fiebre ($\geq 38^{\circ} \text{C}$) o disnea o taquipnea (> 20 / min) o hipoxia o cianosis. Falla respiratoria.

Tratamiento dirigido al virus y la respuesta inflamatoria

El tratamiento de COVID-19 está evolucionando día con día. Los datos de los ensayos sugieren un beneficio en la mortalidad con esteroides, así como con tocilizumab o baricitinib como adyuvante y un posible beneficio clínico con remdesivir. Es probable que diferentes modalidades de tratamiento puedan tener diferentes eficacias en diferentes etapas de la enfermedad y en diferentes manifestaciones de la enfermedad. Se esperaría que la inhibición viral fuera más

eficaz en las primeras etapas de la infección, mientras que, en pacientes hospitalizados, los agentes inmunomoduladores pueden ser útiles para prevenir la progresión de la enfermedad y los anticoagulantes pueden ser útiles para prevenir complicaciones tromboembólicas. ⁽³³⁾

Actualmente se recomienda utilizar un tratamiento individualizado en base a la gravedad de la de cada paciente:

Pacientes hospitalizados con enfermedad moderada, se recomienda únicamente cuidados de apoyo, con una estrecha vigilancia para detectar empeoramiento clínico, sobretodo a pacientes con alteraciones de laboratorio asociadas con progresión a enfermedad grave (tabla 2). Remdesivir está aprobado para pacientes hospitalizados, independientemente de la gravedad, aunque no se utiliza de manera rutinaria para pacientes con enfermedad no grave, ya que los estudios sugieren solo un beneficio modesto de importancia clínica incierta en esta población, y se prioriza para los pacientes con bajo flujo de oxígeno al inicio del estudio.

No se recomienda utilizar dexametasona en pacientes con enfermedad no grave.

Pacientes con enfermedad grave: El abordaje depende del requerimiento de oxígeno o ventilatorio:

● **Pacientes con hipoxia, pero sin necesidad de oxígeno:** se sugiere remdesivir ; sin embargo, por la limitada disponibilidad, se da prioridad al remdesivir para los pacientes con alto requerimiento de oxígeno, como se indica a continuación. En estos pacientes no se recomienda usar dexametasona, tocilizumab o baricitinib. La evidencia sugiere que el remdesivir puede mejorar el tiempo de recuperación y que la dexametasona no confiere beneficio en la mortalidad y puede causar daño. ^(34,35)

● **Pacientes que reciben oxígeno suplementario de bajo flujo** se recomienda dexametasona y remdesivir en dosis bajas . La dexametasona mejora la mortalidad en pacientes que reciben oxígeno a través de dispositivos no invasivos.

Se sugiere agregar baricitinib o tocilizumab en los pacientes que reciben oxígeno suplementario de bajo flujo, pero que tienen marcadores inflamatorios significativamente elevados (Ej. PCR \geq 75 mg/L) y necesidades de oxígeno en aumento a pesar del inicio de la dexametasona. ^(34,35)

El aumento de requerimiento de oxígeno significativo se define como:

- Aumento rápido de 6 L / min o más en 24 horas

- Requerimiento de 10 L / min o más
- Aumento más allá de la cánula nasal

●**Pacientes que reciben oxígeno suplementario de alto flujo o ventilación no invasiva:** se recomiendan dosis bajas de dexametasona . Para aquellos que se encuentran dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la admisión a una UCI o a la recepción de atención a nivel de la UCI, también se sugiere baricitinib o tocilizumab como adyuvante. ^(34,35)

Los datos de los ensayos sugieren que la dexametasona mejora la mortalidad en pacientes que reciben suplementos de oxígeno no invasivos y que la adición de baricitinib o tocilizumab reduce aún más la mortalidad.

●**Pacientes que requieren ventilación mecánica:** se recomienda dexametasona en dosis bajas; para aquellos que se encuentran dentro de las 24 a 48 horas posteriores al ingreso en la UCI, también se sugiere tocilizumab como adyuvante . Los datos de los ensayos sugieren que la dexametasona y la adición de tocilizumab mejoran la mortalidad en esta población cuando se utilizan en las primeras etapas de la hospitalización. Baricitinib no se ha evaluado en esta población. ^(34,35)

Se recomienda la profilaxis tromboembólica con heparina subcutánea de bajo peso molecular para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19. ⁽³⁶⁾

Estatinas: No está claro si las estatinas podrían afectar la historia natural de la infección por SARS-CoV-2. Estudios retrospectivos han sugerido que el uso de estatinas se asocia con una tasa más baja de ingreso en la unidad de cuidados intensivos o muerte en pacientes con COVID-19.

ANTECEDENTES

Infección por COVID-19 en pacientes con enfermedad reumática

Actualmente se conoce que al menos el 80% de los pacientes con COVID-19 experimentarán un curso relativamente leve y hasta el momento no hay evidencia de que los pacientes con enfermedad reumática tengan un mayor riesgo de contraer infección por SARS-CoV-2 en comparación con individuos que no tienen estas enfermedades, tampoco de que la enfermedad les confiera un peor pronóstico. Se han publicado series de casos de individuos con enfermedad reumática e infección por COVID-19, en los cuales aproximadamente el 46% han requerido hospitalización, el factor de riesgo particular para hospitalización en esta población es el consumo de glucocorticoides a una dosis igual o mayor al equivalente de prednisona 10mg/día, mientras que la mortalidad reportada es del 9%.^(40,41)

Manifestaciones clínicas, factores de riesgo y hospitalización:

En cuanto a las manifestaciones clínicas descritas en este grupo de pacientes los síntomas más frecuentes reportados son: fiebre (79%), tos (77%), disnea (50%), mialgias (49%) y faringodinia en 37%, similar la población general.⁽³⁷⁾

Sin duda el factor más asociado con una mala evolución es la coexistencia de comorbilidades en los pacientes con infección, las cuales se reportan en alto porcentaje en esta población, las principales son: Hipertensión (28%), Enfermedad pulmonar (20%), Enfermedad cardiovascular (11%), Obesidad mórbida (8%), Diabetes (8%), estas se han asociado con hospitalización, y mal pronóstico.⁽³⁷⁾

El factor de riesgo particular para hospitalización identificado en población reumatológica es el consumo de glucocorticoides a una dosis igual o mayor al equivalente de prednisona 10mg/día, (OR 2,05; IC del 95%: 1,06 a 3,96). El uso de FARME solo o en combinación con terapia biológica o inhibidores de janus cinasa no se han asociado con mayor riesgo de hospitalización (OR 1,23; IC del 95%: 0,70 a 2,17 y OR 0,74; IC del 95%: 0,37 a 1,46, respectivamente). El uso AINES tampoco ha asociado con el estado de hospitalización (OR 0,64; IC del 95%: 0,39 a 1,06), Por otra parte, el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral sí se han asociado con una reducción de las probabilidades de hospitalización (OR 0,40; IC del 95%: 0,19 a 0,81), mientras que esta reducción de en la hospitalización no se asoció con el uso de antipalúdicos (OR 0,94; IC del 95%: 0,81).⁽³⁷⁾

Recomendaciones para el manejo de pacientes con infección por COVID-19 y enfermedades reumatológicas

Para orientar de manera homogénea los expertos internacionales han publicado a través de American College of Rheumatology y EULAR recomendaciones destinadas a pacientes con enfermedad causada por SARS-CoV-2 y enfermedades reumáticas o musculoesqueléticas con el fin de orientar tanto a los reumatólogos, médicos atienden pacientes con COVID-19, así como a pacientes y sus familias.

Recomendaciones de la Guía del American College of Rheumatology para el manejo de la enfermedad reumática en pacientes adultos durante la pandemia de COVID-19

1) Consideraciones generales para la evaluación de riesgos: prevención, uso de glucocorticoides, IECA o ARA 2

- El riesgo de resultados desfavorables está relacionado con factores de riesgo generales como la edad y comorbilidades
- Se debe asesorar a los pacientes sobre las medidas preventivas generales: el distanciamiento social, el uso de un cubrebocas y la higiene de las manos.
- Se sugiere tomar medidas para reducir los encuentros con personal médico por el potencial de exposición a SARS-CoV-2, es aceptable reducir la frecuencia de toma de exámenes de laboratorio, optimizar telemedicina, ampliar intervalos de dosificación entre medicamentos intravenosos.
- Si están indicados, los glucocorticoides deben usarse en la dosis más baja posible para controlar la enfermedad reumática y no deben suspenderse abruptamente, independientemente del estado de exposición o infección.
- Si están indicados IECA o los ARA2 deben continuarse en dosis completas o iniciarse. ⁽⁴²⁾

2) Tratamiento continuo de pacientes con enfermedad reumática estable en ausencia de infección o exposición al SARS-CoV-2 y consideraciones específicas del lupus eritematoso sistémico

- Se puede continuar con HCQ / CQ, SSZ, MTX, LEF, inmunosupresores, biológicos, inhibidores de JAK y AINE.
- Si es necesario se puede extender la aplicación de denosumab a no más de cada 8 meses, para minimizar los encuentros con la atención médica.
- En pacientes con enfermedad reumática que amenaza órganos vitales, no se debe reducir la dosis de los inmunosupresores

Tratamiento del Lupus eritematoso sistémico:

- Para pacientes con enfermedad recién diagnosticada, HCQ / CQ debe iniciarse con la dosis completa, cuando esté disponible.
- Para las mujeres embarazadas con LES, HCQ / CQ debe continuarse a la misma dosis, cuando esté disponible.
- Si está indicado, se puede iniciar belimumab. ⁽⁴²⁾

3) Tratamiento de la enfermedad reumática activa o recién diagnosticada en ausencia de infección o exposición al SARS-CoV-2

Artritis inflamatorias:

- Para los pacientes cuya enfermedad está bien controlada con HCQ / CQ, este FARME debe continuarse cuando esté disponible; cuando no se puede acceder (incluso en pacientes con enfermedad activa o recién diagnosticada), se debe considerar el cambio a un FARME sintético convencional diferente (ya sea como monoterapia o como parte de una terapia combinada).
- Para los pacientes cuya enfermedad está bien controlada con un inhibidor del receptor de IL-6, este FARME debe continuarse cuando esté disponible; cuando no se puede acceder al agente, se debe considerar el cambio a un biológico diferente
- Para los pacientes con actividad de la enfermedad de moderada a alta a pesar de los FARME sintéticos convencionales óptimos, se pueden iniciar tratamientos biológicos
- Para los pacientes con artritis inflamatoria activa o recién diagnosticada, se pueden iniciar o cambiar los FARME sintéticos convencionales.
- Si está indicado, se pueden iniciar dosis bajas de glucocorticoides (≤ 10 mg de equivalente de prednisona / día) o AINE. ⁽⁴²⁾

Otras enfermedades reumáticas:

- Para pacientes con enfermedad sistémica inflamatoria o que amenaza órganos vitales, se pueden iniciar dosis altas de glucocorticoides o inmunosupresores
- En el contexto de una escasez de medicamentos debido a COVID-19, se deben evitar las nuevas prescripciones de HCQ / CQ para indicaciones no aprobadas por la FDA.

4) Tratamiento de la enfermedad reumática después de la exposición al SARS-CoV-2

- Se puede continuar con SSZ y AINES, la HCQ / CQ, los inmunosupresores, productos biológicos que no son IL-6 y los inhibidores de JAK deben suspenderse temporalmente, en espera de 2 semanas de observación sin síntomas.
- En determinadas circunstancias, como parte de un proceso de toma de decisiones multidiciplianrias, se pueden continuar con los inhibidores del receptor de IL-6. ⁽⁴²⁾

5) Tratamiento de enfermedades reumáticas en el contexto de COVID-19

- Independientemente de la gravedad de COVID-19, los inhibidores de HCQ / CQ, SSZ, MTX, LEF, inmunosupresores, biológicos que no son IL-6 e inhibidores de JAK deben suspenderse.
- Para los pacientes con síntomas respiratorios graves, se deben suspender los AINE. ⁽⁴²⁾

Recomendaciones provisionales de EULAR para el tratamiento de enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas en el contexto del SARS-CoV-2

1. Los pacientes con enfermedad reumatológica no deben ser tratados de manera diferente a los individuos sin esta, ya que no hay evidencia de que estos pacientes tengan un peor pronóstico cuando lo contraen.
2. El diagnóstico y tratamiento de de pacientes con COVID-19 es responsabilidad primaria del experto en tratar esta patología como neumólogo, infectólogo o médico internista,
3. Los reumatólogos al ser los responsables del tratamiento inmunosupresor de sus pacientes deberían involucrarse un desición sobre mantener o suspender dicho manejo, incluidos los FARMES y FARMESb, tomando una decisión multidisciplinaria y considerando la posibilidad que se genere una exacerbación de actividad de la enfermedad inmunomediada de base.
4. Se debe desalentar el uso no autorizado de FARME en COVID-19 fuera del contexto de los ensayos clínicos ⁽⁴¹⁾

Seguimiento de pacientes y farmacovigilancia

5. Si el paciente con enfermedad reumatológica y su tratamiento farmacológico son estables, es decir; no existen signos o síntomas de toxicidad farmacológica ni actividad de la enfermedad, se puede posponer temporalmente la monitorización sanguínea periódica y las consultas reumatológicas presenciales (hasta un máximo de 6 meses). En caso necesario, la consulta puede realizarse de forma remota.
6. En caso de presentar actividad de la enfermedad o en caso de que se haya realizado un ajuste reciente de la terapia farmacológica, o si surgen signos o síntomas de toxicidad por medicamentos, se debe considerar la valoración presencial, en este caso tanto los pacientes como los miembros del equipo de reumatología deben seguir las pautas para la prevención y el control de infecciones, incluyendo el uso de equipo de protección personal.⁽⁴¹⁾

Empleo de Glucocorticoides, FARME y AINES.

7. En el caso de pacientes con infección por COVID-19 que reciben tratamiento crónico con GCC, este debe continuarse, e incluso aumentar la dosis en caso de enfermedad concomitante grave ("dosis de estrés"). Sin embargo, previo a la infección se recomienda mantener la "dosis más baja posible" de GCC, puede recomendarse reducir gradualmente las dosis a 5-7,5 mg / día.
8. En cuanto a los FARME, algunos se han utilizado como tratamiento de la infección por COVID (p. Ej., HCQ, inhibidores de IL-6, anti.TNF, JAKi), otros como es el caso del Metotrexato se recomienda una pausa durante un período corto de tiempo debido a sus propiedades farmacocinéticas. Sin embargo, la recomendación es no suspenderlos automáticamente en caso de síntomas leves de COVID-19, pero, si el paciente se siente más seguro pausando el fármaco por un tiempo, y el reumatólogo cree que no hay un mayor riesgo de complicaciones puede ser una decisión aceptable. Los AINE pueden usarse sin riesgo adicional. Debe tenerse en cuenta que muchos de estos medicamentos, incluidos los AINE y los inhibidores de citocinas, pueden enmascarar ciertos síntomas de COVID-19, como la fiebre.⁽⁴¹⁾

Manejo de COVID-19 en el contexto de pacientes con enfermedad reumatológica

9. Los pacientes asintomáticos que hayan estado en contacto con una persona positiva para SARS-CoV-2 deben realizarse la prueba del SARS-CoV-2 ellos mismos. En caso de que los síntomas inicialmente leves empeoren los pacientes no deben dudar en consultar a un experto en el tratamiento de COVID-19. Los pacientes que ingresan a hospitalización debido a un cuadro de COVID-19 grave deben seguir las recomendaciones de tratamiento local para COVID-19 aplicadas por el experto tratante. ⁽⁴¹⁾

Prevención de otras infecciones distintas al SARS-CoV-2

10. Siempre se debe considerar la posibilidad de otras enfermedades infecciosas en estos pacientes para tratar de evitar la confusión entre COVID-19 y los imitadores fenotípicos, en este sentido se deben considerar tres patógenos particulares: neumococos, influenza y *Pneumocystis jiroveci*, sin embargo, la consideración de otras enfermedades infecciosas no debe limitarse a estas entidades.
11. A todos los pacientes con enfermedades reumatológicas sin síntomas de COVID-19 se debe recomendar actualizar su estado de vacunación de acuerdo con las recomendaciones EULAR, particularmente contra neumococo e influenza.
12. En pacientes tratados con ciclofosfamida o GCC, se debe considerar la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* dado que la PJP es una condición evitable y es de esperar que la coexistencia de PJP y neumonía COVID-19 implique un peor pronóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se calcula que aproximadamente el 10% de la población a nivel global presenta un trastorno reumático musculoesquelético, mientras que en México alrededor del 14% de la población padece de alguna enfermedad reumática. Múltiples de estos padecimientos se desencadenan por múltiples factores que alteran el sistema inmunitario, asociándose por sí solos a un riesgo aumentado de padecer infecciones de diferentes etiologías, riesgo que se ve incrementado con el tratamiento empleado que en la gran mayoría de casos implican fármacos modificadores de la enfermedad biológicos y no biológicos que alteran mecanismos de respuesta inmunitaria necesarios para combatir infecciones. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el SARS-CoV-2 y está asociada con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), así como con complicaciones extrapulmonares como trombosis vascular, coagulopatía y un síndrome hiperinflamatorio que contribuye a la gravedad de la enfermedad y mortalidad.

Pregunta de investigación:

¿Existen factores relacionados con la defunción y la hospitalización de pacientes con enfermedades reumáticas e infección por COVID-19 que aumenten el riesgo relativo en > 1 vez?

JUSTIFICACIÓN.

La infección por COVID-19 es de particular preocupación para las personas con enfermedad reumática quienes presentan enfermedades autoinflamatorias y reciben tratamiento inmunosupresor, el presente estudio surge de la necesidad de evaluar el impacto de la COVID-en esta población, para ello tener datos confiables sobre el comportamiento de la infección y el impacto en esta población permitirá hacer proyecciones en el pronóstico de este tipo de pacientes.

HIPÓTESIS

Debido al diseño de nuestro estudio no es necesario formular hipótesis

OBJETIVO GENERAL

Identificar las características de la infección por COVID-19 en pacientes con enfermedades reumatológicas y su asociación con factores relacionados con la defunción y la hospitalización

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características clínicas de los pacientes atendidos en la consulta externa del ISSSTE u hospitalizados con infección por COVID-19, sometidos al registro de médicos de la encuesta COVID-19 Global Rheumatology Alliance (C19-GRA)
2. Identificar los factores asociados con la hospitalización y la mortalidad por COVID-19 en esta población.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

- Estudio de cohorte retrocolectiva

POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de Reumatología en el C.M.N. 20 de Noviembre, con antecedente de infección por SARS COV 2, a quienes se les aplicó el cuestionario de la alianza global de reumatología contra COVID 19.

UNIVERSO DE TRABAJO

- Pacientes con enfermedades reumatológicas e infección por SARS COV-2 que se encuentran hospitalizados en el C.M.N. 20 de Noviembre, o hayan estado hospitalizados en otro lugar.

TIEMPO DE EJECUCIÓN

- 4 meses a partir de su aprobación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Registros de pacientes mayores de 18 años con enfermedades reumatológicas quienes desarrollaron infección por Covid-19, confirmado o altamente sospechoso clínicamente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con datos incompletos para el llenado del cuestionario.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Encuestas mal diligenciadas o incompletas elaboradas por el personal responsable.
- En el caso de pacientes fallecidos de eliminaron los casos en los que no se disponga de la información necesaria para el cuestionario.

Metodología para el tamaño de la muestra

- Muestreo no probabilístico:
- Muestra a conveniencia
- Se tomaron 303 pacientes que acudieron de forma consecutiva para la realización de este estudio.

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variables demográficas				
Variable	Tipo/ Escala de Medición	Definición conceptual	Instrumento de Medición	Valores finales
Edad	Cuantitativa/ de razón discreta	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Calculada de acuerdo con la fecha de nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa / Nominal dicotómica	Género al que pertenece el sujeto	Obtenido en la ficha de identificación del expediente	1-Mujer 2-Hombre
Origen étnico/raza	Cualitativa nominal politómica	Grupos étnicos en que se suele dividir la especie humana teniendo en cuenta ciertas características físicas distintivas	Cuestionario	1. Árabe 2. Afroamericano 3. Asiático del este 4. Asiático del sur 5. Asiático del oeste / medio oriente 6. Isleño del Pacífico 7. Latinoamericano 8. Blanco 9. Americano nativo / aborigen 10. Otra 11. Desconocido o prefiere no responder

Variables correspondientes a las características de infección por SARS COV-2				
Variable	Tipo / Escala de medición	Definición conceptual	Instrumento de medición	Valores finales
Lugar de diagnóstico de de COVID-19	Cualitativa nominal politómica	Lugar donde se emitió el diagnóstico de infección por COVID-19	Cuestionario	1. Casa o establecimiento independiente 2. Asilo de ancianos o centro de vida asistida 3. Consulta externa 4. Departamento de Urgencias 5. Hospitalización

				<ul style="list-style-type: none"> 6. Desconocido 7. Otro
Método de diagnóstico de COVID-19	Cualitativa nominal politómica	Método o prueba que se usa como ayuda para diagnosticar una enfermedad	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico presuntivo/sospechoso basado únicamente en síntomas 2. Reacción en cadena de la polimerasa 3. Anticuerpos 4. Prueba metagenómica 5. Tomografía axial computarizada 6. Ensayo de laboratorio, tipo desconocido 7. Desconocido 8. Otro
Presencia de síntomas	Cualitativa nominal politómica	Problema físico o mental que presenta una persona, el cual puede indicar una enfermedad o afección	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 3. Desconocido
Síntomas clínicos	Cualitativa nominal politómica	Problema físico o mental que presenta una persona, el cual puede indicar una enfermedad o afección	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. Fiebre 2. Cefalea 3. Odinofagia 4. Tos 5. Disnea 6. Artralgia 7. Mialgia 8. Dolor torácico 9. Dolor abdominal 10. Diarrea, vómitos o náuseas 11. Rinorrea 12. Irritabilidad/confusión 13. Malestar general 14. Anosmia 15. Disgeusia 16. Otro
Tratamiento indicado para infección por COVID-19	Cualitativa nominal politómica	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. Ningún tratamiento a excepción de manejo de soporte 2. Remdesivir 3. Lopinavir/ritonavir 4. Oseltamivir 5. Favipiravir 6. Azitromicina 7. Antimaláricos 8. Inhibidores de IL-1b 9. Inhibidores de IL-6 10. Colchicina 11. Bevacizumab 12. Inhibidores de JAK 13. Inhibidores de proteasas de serpina 14. Ciclesonida 15. Glucocorticoides

				<ul style="list-style-type: none"> 16. Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) 17. Plasma proveniente de pacientes recuperados 18. Otro
Defunción	Cualitativa nominal politómica	Muerte de una persona.	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sí, falleció 2. No falleció 3. No sabe el estado vital del paciente
Días en total de síntomas	Cuantitativa / de razón discreta		Cuestionario	Días
Hospitalización	Cualitativa nominal politómica	Período de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital hasta obtener el alta médica.	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No 3. Desconocido
Nivel de cuidado durante la hospitalización	Cualitativa nominal politómica	Máximo grado de apoyo ventilatorio requerido	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. No requirió oxígeno suplementario 2. Requirió oxígeno suplementario 3. Requirió ventilación mecánica no invasiva o dispositivos de oxígeno a alto flujo 4. Requirió ventilación mecánica invasiva o oxigenación por membrana extracorpórea 5. Requirió ventilación, pero el tipo es desconocido 6. Intervenciones desconocidas
Complicaciones asociadas a infección por CPVID-19	Cualitativa nominal politómica	Resultado desfavorable de una enfermedad, condición de salud o tratamiento	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. Sin complicaciones conocidas 2. Síndrome de distrés respiratorio del adulto o SDRA 3. Sepsis 4. Miocarditis o falla cardíaca de novo 5. Infección concomitante o secundaria (ej. influenza) 6. Tormenta de citoquinas o condición similar (ej. síndrome de activación de macrófago) 7. Otras complicaciones serias
Sitio de Adquisición de la infección	Cualitativa nominal politómica	Posible sitio de infección, donde el paciente acudió En los 14 días previos al	Cuestionario	<ul style="list-style-type: none"> 1. Historia de viaje a algún área con casos documentados de infección COVID-19 2. Contacto cercano con un caso confirmado o probable de infección COVID-19 3. Presencia en un centro de salud donde

		inicio de la enfermedad		<p>se hayan manejado casos de COVID-19</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Ninguna de las anteriores (Adquirido en la comunidad) 5. Desconocido 6. Otro
Diagnóstico (s) primario (s) reumatológico o autoinmune	Cualitativa nominal politómica	Enfermedad reumatológica de base	Cuestionario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasculitis asociada a ANCA (ej. poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis eosinofílica) 2. Otras vasculitis incluida enfermedad de Kawasaki 3. Síndrome antifosfolípido 4. Síndrome autoinflamatorio (incluyendo TRAPS, CAPS, fiebre mediterránea familiar) 5. Espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante) 6. Otras espondiloartritis (incluyendo artritis reactiva) 7. Enfermedad de Behçet 8. Osteomielitis multifocal crónica recurrente 9. Arteritis de células gigantes 10. Enfermedad relacionada con IgG4 11. Miopatía inflamatoria (ej. dermatomiositis, polimiositis) 12. Artritis idiopática juvenil, no sistémica 13. Artritis idiopática juvenil sistémica 14. Enfermedad mixta del tejido conectivo 15. Inflamación ocular 16. Polimialgia reumática 17. Artritis psoriásica 18. Artritis reumatoidea 19. Otras artritis inflamatorias 20. Sarcoidosis 21. Síndrome de Sjögren 22. Lupus eritematoso sistémico 23. Esclerosis sistémica (Escleroderma) 24. Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo 25. Gota 26. Otros
Diagnóstico de enfermedad inflamatoria ocular, por favor especifique	Cualitativa nominal politómica	Inflamación dentro del ojo que puede estar producida por múltiples causas: propiamente oculares,	Cuestionario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uveítis, anterior 2. Uveítis, intermedia 3. Uveítis, posterior 4. Panuveítis 5. Escleritis 6. Vasculitis retiniana 7. Otro

		enfermedades sistémicas		
Actividad de la enfermedad reumatológica/autoinmune al momento del inicio de los síntomas de COVID-19	Cualitativa nominal politómica		Cuestionario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Remisión 2. Actividad de la enfermedad mínima o baja 3. Actividad de la enfermedad moderada 4. Actividad de la enfermedad severa o alta 5. Desconocida

Tratamientos de la enfermedad reumatológica/autoinmune de base				
Variable	Tipo / Escala de medición	Definición conceptual	Instrumento de medición	Valores finales
Uso de Glucocorticoides	Cualitativa nominal politómica	Empleo de glucocorticoides	Cuestionario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No 3. Desconocido
Tratamiento esteroide	Cualitativa nominal politómica	Dosis en mg de prednisona en el tratamiento	Calculada por peso 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg o 1 mg/kg	<ol style="list-style-type: none"> 1-Bajas 2-Medias 3-Altas
Durante la infección el tratamiento fue continuado o suspendido	Cualitativa nominal politómica	Modificaciones en el empleo o dosis de glucocorticoides durante el proceso infeccioso	Cuestionario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspendido 2. Continuado a la misma dosis 3. La dosis fue disminuida 4. La dosis fue Aumentada 5. Desconocido
Tratamiento inmunosupresor	Cualitativa nominal politómica	Sustancia química que produce la inmunosupresión del sistema inmunitario.	Obtenido del expediente clínico del expediente.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Abatacept 3. Antifibróticos 4. Antimaláricos 5. Apremilast 6. Azatioprina/6-mercaptopurina 7. Belimumab 8. Inhibidores de CD-20 9. Ciclofosfamida 10. Ciclosporina 11. Denosumab 12. Inhibidores de IL-1 13. Inhibidores de IL-6 14. Inhibidores de IL-12/23 15. Inhibidores de IL-23 16. Inhibidores de IL-17 17. Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) 18. Inhibidores de JAK

				19. Leflunomida 20. Metotrexate 21. Micofenolato mofetil / ácido micofenólico 22. Sulfasalazina 23. Tacrolimus 24. Talidomida / lenalidomida 25. Inhibidores del TNF 26. Esteroide en solución oftálmica 27. Colchicina 28. Desconocido 29. Otro
--	--	--	--	--

Comorbilidades y tratamiento de comorbilidades				
Variable	Tipo / Escala de medición	Definición conceptual	Instrumento de medición	Valores finales
Fármacos que recibía el paciente al inicio de los síntomas de COVID-19	Cualitativa nominal politómica	Fármacos empleados para comorbilidades previo a la infección	Cuestionario	1. IECA 2. Bloqueador de receptor de angiotensina 3. Anti-inflamatorios no esteroideos 4. Inhibidores selectivos de la COX-2 5. Inhibidores de fosfodiesterasa 5
Comorbilidades y embarazo	Cualitativa nominal politómica	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Cuestionario	1. Ninguna 2. Enfermedad pulmonar intersticial difusa 3. Enfermedad pulmonar obstructiva 4. Otra enfermedad pulmonar 5. Diabetes Mellitus 6. Obesidad mórbida (IMC \geq 40) 7. Obesidad (IMC \geq 30) 8. Hipertensión arterial 9. Enfermedad cardiovascular 10. Enfermedad cerebrovascular 11. Hipertensión pulmonar 12. Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal terminal 13. Cáncer 14. Receptor de trasplante de órgano 15. Inmunodeficiencia 16. Enfermedad inflamatoria intestinal 17. Enfermedad hepática 18. Enfermedad neurológica o neuromuscular crónica 19. Trisomía 21 (Síndrome de Down) 20. Condición psiquiátrica 21. Síndrome de activación de macrófago 22. Psoriasis 23. Embarazo 24. Posparto (<6 semanas) 25. Desconocido
Enfermedad Pulmonar	Cualitativa nominal	Grupo variado de trastornos	Cuestionario	1. Fibrosis Pulmonar Idiopática 2. Asociada a enfermedad del tejido

Intersticial Difusa	politómica	inflamatorios difusos de las vías aéreas inferiores causada por inflamación y fibrosis de las paredes de los alveolos y engrosamiento del intersticio que los rodea		<p>conectivo, especifique la enfermedad del tejido conectivo</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Neumonitis por hipersensibilidad 4. Sarcoidosis 5. Desconocida 6. Otra Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
Tabaquismo	Cualitativa nominal politómica	Adicción al consumo de tabaco.	Cuestionario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tabaquismo activo 2. Tabaquismo previo 3. Sin antecedente de tabaquismo 4. Desconocido

Resultados de Laboratorio

Variable	Tipo / Escala de medición	Definición conceptual	Instrumento de medición	Valores finales
Pruebas de patógenos	Cualitativa nominal politómica	Pruebas de laboratorio específicas para descartar una segunda infección	Cuestionario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Influenza A 2. Influenza B 3. Coronavirus no COVID-19 4. Virus sincitial respiratorio 5. Adenovirus 6. Infección bacteriana 7. Otras infecciones respiratorias
Otros resultados de laboratorio	Cualitativa nominal politómica	Exámenes de laboratorio identificados en el mal pronóstico de la enfermedad	Cuestionario	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia (hemoglobina < 9.2g/dl) 2. Dímero D > límite superior normal 3. Ferritina > 2000 ng/mL 4. IL-6 > límite superior normal 5. receptor soluble de IL-2 (sIL2R) > límite superior normal 6. Fibrinógeno < 250mg/dl 7. Leucopenia (leucocitos < 5000/mm³) 8. AST o ALT (TGO o TGP) > límite superior normal 9. Recuento absoluto de linfocitos < 1500/mm³ 10. Plaquetas < 110000/mm³ 11. Triglicéridos > 133 mg/dl 12. Esplenomegalia o hepatomegalia conocida

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA EMPLEAR

Se realizó un estudio de tipo cohorte retrocolectivo, en pacientes con enfermedades reumatológicas que acudieron a la consulta externa de Reumatología del centro médico nacional 20 de noviembre del ISSSTE, o cursaron con hospitalización en unidades de esta institución, quienes cursaron con infección por COVID-19 desde el inicio de la pandemia.

A los pacientes o al personal responsable se le aplicó una encuesta referente a su enfermedad de base, tratamiento para la misma, así como las características de la infección por COVID, gravedad y manejo de esta.

Se emplea el cuestionario de la Alianza Global de Reumatología contra el COVID-19 (anexo-1), el cuestionario consta en la primera parte de variables sociodemográficas, características de la infección por COVID-19: síntomas, método de diagnóstico, complicaciones, tratamiento empleado, la segunda parte se enfoca en las características de la enfermedad reumatológica de base, grado de actividad de la enfermedad durante la infección, tratamiento empleado para esta patología, en el tercer apartado se enfoca a las comorbilidades y medicamentos empleados para la mismas y por último se interroga sobre los exámenes de laboratorio.

-Se analizarán cuestionarios aplicados a pacientes en CMN 20 de Nov en el periodo comprendido entre mayo 2020 y Julio de 2021 que apliquen con todas las especificaciones de evaluación.

- La información se recabó antes de la consulta (Aplicación de encuesta referida), en caso de los pacientes hospitalizados y pacientes que fallecidos; los datos se obtuvieron del expediente electrónico, este procedimiento se llevó a cabo por los investigadores responsables (Dra. Fedra Irazoque Palazuelos y Dra. Mayra Paulina García Mata), quienes proporcionarán a los participantes la información general en cuanto a las medidas generales de prevención durante la contingencia sanitaria.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó estadística descriptiva para variables cualitativas para obtener la frecuencia absoluta, relativa y acumulada relativa; a las variables cuantitativas de medidas de tendencia central y dispersión se obtuvo media y desviación estándar, a las que tenían curva normal y mediana y p25 y p75 a las que presentaron curva asimétrica. Además de obtener valor mínimo y valor máximo.

También se realizaron tablas de asociación de variables para aplicar la prueba chi² de Pearson y obtener el RR en su caso, y se aplicó ANOVA de un factor para variables cuantitativas, todas con valor de significancia estadística de $p < 0.05$

Se analizaron los datos en programa SPSS versión 22.

ASPECTOS ÉTICOS.

1. De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación de riesgo mínimo.
2. Se someterá a revisión en el Comité de Ética, Investigación y Bioseguridad del CMN “20 de Noviembre” para su aprobación.
3. La decisión de participar en el estudio fue responsabilidad de los responsables de área
4. Los datos recabados se mantendrán de manera confidencial, los datos solo serán manejados por el investigador principal y los investigadores involucrados en el presente protocolo de Investigación del CMN “20 de Noviembre”. En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley Federal de Protección de Datos: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger los datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Toda la

información proporcionada se utilizará con fines de investigación y conforme al consentimiento informado. (Anexo 2)

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

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No aplica

RECURSOS

RECURSOS HUMANOS.

La asesora de la tesis revisó la base de datos y el escrito final.

- Dra. Fedra Irazoque Palazuelos: Revisión y autorización de tesis
- Dra. Mayra Paulina García Mata: Recolección de datos, análisis y redacción de tesis

RECURSOS MATERIALES.

1. Papel blanco para captura de datos
2. Bolígrafos
3. Equipo de cómputo: para elaboración de protocolo y análisis estadístico.
4. Programa de software de analítica predictiva IBM-SPSS.
5. Impresora
6. Instalaciones de la consulta externa del C.M.N 20 de Noviembre.
7. Expedientes físico y electrónico.

RECURSOS FINANCIEROS

No requiere de recursos financieros externos.

RESULTADOS

Características demográficas

Fueron incluidas 303 encuestas de los pacientes valorados en la consulta, la población incluyó 232 mujeres (76.6%) y 71 hombres (23.4%), la edad media fue de 54 ± 5.2 años; con un mínimo de 18 años y máximo de 94 años. Los pacientes fueron originarios de 21 estados de la república; CDMX 71.3% (216 casos), Edo. Mex. 6.3% (19 casos), Chihuahua 4% (12 casos), Guerrero 2.6% (8), Querétaro 2% (6 Casos).

Características de enfermedad reumatológica primaria

De las 16 causas de enfermedad reumatológica como diagnóstico primario la más frecuente fué la artritis reumatoide con 49.4% (156 casos), seguida de Lupus Eritematoso sistémico 21.8% (69 casos), artritis psoriásica 6.3% (20 casos), espondiloartritis axial 5.7% (18 casos) y síndrome de Sjogren primario en el 4.7% (15 casos) y síndrome antifosfolípidos en 3.2% (10 casos).

En cuanto al grado de actividad de la enfermedad reumatológica al momento del inicio de los síntomas de COVID-19, la mayoría de los pacientes se encontraba en remisión: en 60% (183 casos), el 23.8% (72 casos) cursaba con actividad mínima o baja de la enfermedad, 20 casos (6.6%) con actividad moderada y solo 2 casos (0.7%) actividad severa o alta. En el 8.6% (26 casos) de los casos se desconoce el grado de enfermedad.

Adicionalmente a la enfermedad reumatológica primaria en 15 casos (5%) los pacientes tenían antecedente de diagnóstico coexistente de enfermedad inflamatoria ocular siendo uveítis anterior en 10 casos (3.3%) y escleritis en 2 casos (0.7%).

Tratamiento empleado para enfermedad reumatológica primaria

En relación con el tratamiento inmunomodulador empleado para la enfermedad reumatológica de base el Metrotexate fue el fármaco más empleado en 121 casos (39.9%), seguido en frecuencia de inhibidores de CD20 en 52 casos (17.2%), anti-maláricos en 39 casos (12.9%), leflunomida en 36 casos (11.9%) e inhibidores de TNF en 32 casos (10.6%). Solo el 7.6% (23 casos) se encontraba no recibían ningún tratamiento.

De manera general en el 53.5% de los casos (n=162) el tratamiento fue suspendido, en el 36.6% (111 casos) fue continuado y en 9.9% esta información fue desconocida

En 108 casos (35%) los pacientes se encontraban tomando glucocorticoides en dosis variables: media de 6.5 ± 57.8 mg con un mínimo de 5mg y máximo de 1000mg (terapia en pulsos), estos fueron suspendidos solo en el 3-6% (11 casos), se mantuvo la misma dosis e el 20.5% (62 casos) y en el resto de los casos la dosis fue aumentada.

Respecto al consumo de los anti-inflamatorios no esteroideos se reportó en 159 casos (52.5%) y solo fueron suspendidos en 20 casos (6.6%). En cuanto al consumo de antagonistas de receptor de angiotensina (ARA-2) e Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se empleaban en el 14.9 y 15.8% respectivamente y tal medicación fue suspendida solo en aproximadamente el 2-6% de los casos.

Comorbilidades

En su mayoría los pacientes no contaban con ninguna de las 16 comorbilidades enlistadas: 135 casos (44.6%), pero de estas la hipertensión fue la más frecuente en 92 casos (30.3%), seguida de la diabetes mellitus tipo 2 en 54 casos (17.8%) y la obesidad mórbida con IMC >40 en 24 casos (7.9%), otras menos frecuentes fueron: enfermedad cardiovascular en 3.6%, condición psiquiátrica (depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia) en 3.3% y enfermedad renal crónica en el 3%.

La enfermedad pulmonar intersticial solo estuvo presente en el 1.7% (5 pacientes) y en tres de estos pacientes asociada a enfermedades del tejido conectivo como enfermedad reumatológica primaria.

Solo en el 3.6% de los casos se reportó tabaquismo activo y 12.5% tenían antecedente de tabaquismo previo y 1.7% (5 pacientes) empelaban cigarrillos electrónicos. Tabla 1

Características de la infección por COVID-19

Diagnóstico

Los lugares en los que se realizó el diagnóstico de la infección por COVID-19 en el 31% fue en la consulta externa y en el 29.4% fue en establecimientos independientes, en el 28.7% fue en el servicio de urgencias y en el 8.9% durante la hospitalización.

Los métodos empleados para hacer el diagnóstico fueron principalmente: PCR en el 67.3%, Tomografía computarizada en el 34.4% y Anticuerpos en el 9.2%. Solo en 4.3% de los casos el diagnóstico fue establecido de manera presuntiva.

En respuesta a como adquirieron la infección: el 56% de los casos (n=170) reconocieron haber tenido un contacto cercano con caso confirmado o probable en los últimos 14 días, 8.6% (26 pacientes) señalaban haber estado en un centro de salud donde se atendían casos de covid-19 y en el 27% (83 casos) no detectaron relación con la adquisición de la infección.

Características clínicas

En cuanto a la presentación clínica de la infección: el 96% (291) de los casos presentaron al menos un síntoma, mientras que el 4% (12 casos) fueron asintomáticos.

Los síntomas más prevalentes fueron: la cefalea en 70%, fiebre en el 66.7%, tos en el 61.7%, disnea en el 48.8%, mialgias en el 44.4%, artralgias en el 42.6%, anosmia en 35% y dolor torácico en 27.7%.

Tratamiento empleado para la infección

En relación con los tratamientos empleados para tratar la infección, de las 13 opciones mencionadas (en la encuesta), de las 5 más frecuentes destaca en primer término los glucocorticoides 47.2% (143 casos), solo manejo de soporte 31% (94 casos) y Antimaláricos en 28.4% (86 casos). Ver gráfico 2.

De los tratamientos no incluidos en la encuesta en el apartado de *otros*; los tres más frecuentes fueron: Azitromicina 38.6% (177 casos), Anticoagulantes 24.1% (73 casos) e Ivermectina 18.8% (57 casos).

Alteraciones en exámenes de laboratorio

Los resultados de laboratorio practicados se resumen en la tabla 2. Cabe señalar que, en la mayoría de los pacientes, sobretodo los que fueron diagnosticados y tratados de manera ambulatoria estos no fueron evaluados. Las alteraciones más frecuentes fueron la elevación del dímero D en el 27.7% (84 casos), elevación de ferritina mayor a 2000mg/ml, elevación de transaminasas en el 24.8% y linfopenia en 16.2%. Tabla 1.

Tabla 1

Variable	Hospitalizados (N=87)	No hospitalizados (N=216)	Valor de P	Fallecidos (N=40)	No Fallecidos (N=263)	Valor de P
Edad, años	57.1±14.9	52.8±15.0	0.024	65.5±15.0	52.3±14.4	0.000
Hombres	28	43	0.022	12	59	0.293
Mujeres	59	173	0.022	28	204	0.293
Dignóstico reumatológico primario						
Artritis reumatoide	49	107	0.285	26	130	0.066
Lupus eritematoso sistémico	21	48	0.719	8	61	0.654
Artritis psoriásica	6	14	0.895	6 (15%)	14	0.022
Espondiloartritis axial	5	13	0.928	1	17	0.323
Síndrome de Sjogren	4	10	0.990	2	12	0.902
Síndrome antifosfolípidos	3	7	0.927	0	10	0.210
Tratamiento inmunomodulador						
Metotrexate	33	88	0.651	14	107	0.494
Anti CD-20	18	34	0.301	10	42	0.158
Antimaláricos	9	30	0.405	3	36	0.276
Inhibidores del TNF	6	26	0.188	4	28	0.901
Leflunomida	11	25	0.795	3	33	0.358
Azatioprina	10	13	0.103	2	21	0.507
Inhibidores JAK	3	12	0.144	4	11	0.114
Micofenolato Mofetilo	2	13	0.177	0	15	0.121
Abatacept	2	7	0.662	1	8	0.851
Anti IL-6	2	11	0.278	0	13	0.151
GCC (>10MG de PRN)	37	71	0.112	15	93	0.792
Actividad de la enfermedad						
Remisión	49	134	0.357	20	163	0.149
Baja	10	62	0.001	4	68	0.028
Moderada	7	13	0.520	3	17	0.806
Severa o alta	1	1	0.504	1	1	0.123
Desconocido	20	6	0.000	12	14	0.000
Comorbilidades (%)						
HAS	31	61	0.206	19	73	0.011
DM	27	27	0.000	12	42	0.031
Obesidad mórbida**	15	9	0.000	5	19	0.250
Tabaquismo	15	34	0.748	9	40	0.243
EPOC	5	3	0.032	5	3	0.000
Sin comorbilidad	21	114	0.000	4	131	0.000
Alteración analítica						
Dimero D >LSN	57	27	0.000	26	58	0.000
Ferritina >2000ng/ml	37	29	0.178	20	46	0.000
Linfocitos <1500/mm3	41	31	0.000	18	54	0.052

DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IMC: índice de masa corporal, LSN: límite superior normal.

** (IMC > 40 kg/m²)

En la mayoría de los casos no se descartará la coexistencia de otras infecciones de diferente etiología como se muestra en el gráfico 1.



Evolución clínica y hospitalización

Fueron hospitalizados 87 casos (28.7%); y de los no hospitalizados (155 casos) 73 casos (47%) requirieron alguna intervención médica como apoyo de oxígeno suplementario. Y en los hospitalizados requirieron 66 casos (75.8%) oxígeno suplementario; 20 casos (22.9%) se requirió ventilación mecánica no invasiva o dispositivo de oxígeno de alto flujo y se requirió ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extra-corpórea en 26 casos (29.8%).

En los casos en los que los síntomas no se resolvieron, pasaron desde 2 hasta 270 días; con una mediana de 15 días, entre 6 días 28 días (p25-p75 respec.). De éstos con síntomas no resueltos fueron hospitalizados 10 casos (24.4%).

De los no resueltos y no hospitalizados 13 casos requirieron alguna intervención médica.

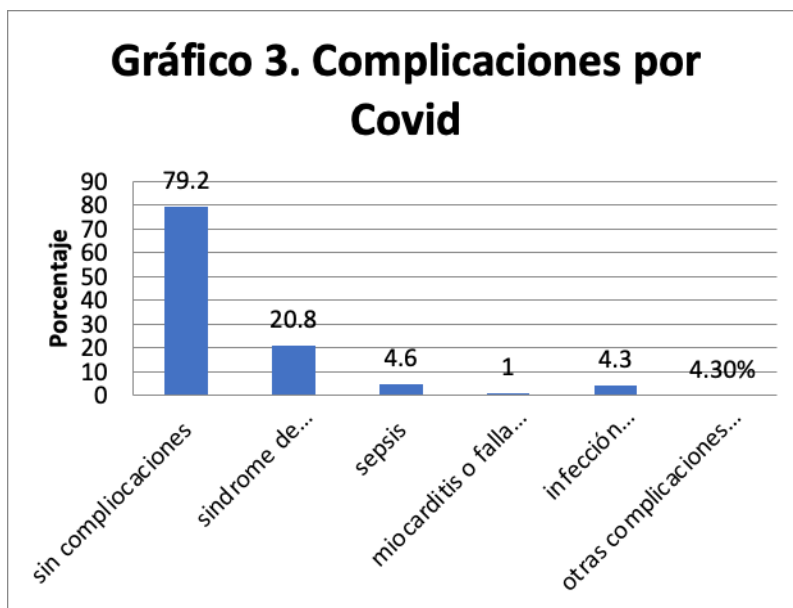
En aquellos que los síntomas no se resolvieron y fueron hospitalizados, el nivel máximo de cuidado que requirieron fue: en 60 casos (41%) oxígeno suplementario; 37 casos (25.7%) no requirieron oxígeno suplementario; y 26 casos (18%), requirió ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea.

Defunciones

Se obtiene un registro del 13.2% (40 casos) de fallecidos, las defunciones se presentaron entre 1 día y 72 días como máximo en fallecer; siendo más frecuentes 9 días en 6 casos, y 22 días en 3 casos. Por otro lado, en el 75.6% (229 casos) se resolvieron los síntomas; entre 2 y 120 días como máximo; siendo los más frecuentes 15 días en 24 casos, 10 días en 22 casos y 7 días en 21 casos. Con una mediana de 12 entre 2 y 20 días, (p25-p75 respectivamente).

Complicaciones

De las complicaciones por covid, en su mayoría cursó sin complicaciones (240 casos) 79.2%. y en los casos en que presentaron complicaciones las más frecuentes fueron síndrome de diestrés respiratorio y sépsis. Ver gráfico 3.



Factores asociados con hospitalización y mortalidad

La población incluyó 232 mujeres y 71 hombres, la edad media fue de 54 ± 5.2 años.

De 303 pacientes, se hospitalizaron 87 y fallecieron 40. En un modelo multivariable, las siguientes variables se asociaron con mayores probabilidades de hospitalización (todos $p < 0,05$): edad mayor de 65 años, sexo masculino, la presencia de comorbilidades como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y algunas alteraciones analíticas como elevación de dímero D y linfopenia

Ninguno de los tratamientos previos antes del diagnóstico se asoció con una mayor probabilidad de hospitalización incluyendo FARME biológicos, sintéticos así como glucocorticoide a dosis igual o mayor a 10mg de prednisona/día.

Como factor protector con menor riesgo de hospitalización y muerte se identificó la presencia de actividad baja de la enfermedad y la ausencia de comorbilidades al contar con una asociación inversa.

Los factores que se asociaron con mayor riesgo de mortalidad (todos $p < 0,05$) fueron: edad mayor de 65 años, artritis psoriásica, la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Riesgo relativo

Se calculó el riesgo relativo en variables con asociación estadísticamente significativa con pacientes fallecidos: encontrando un RR de 7.6 veces para los pacientes que desconocían el grado de la actividad de la enfermedad, EPOC (12.38 veces), Hospitalización (10.8 veces), cáncer (10.58 veces); diabetes mellitus (2.6 veces) así mismo es de notar que la no hospitalización y la actividad de la enfermedad mínima con RR de protección (-1 veces).

El riesgo relativo en variables relacionadas con mortalidad es de 7.6 veces para los casos en los que se desconoce la actividad de la enfermedad, 12.3 veces para EPOC y 10.6 veces para cáncer.

Tabla 2

RR de variables con asociación estadísticamente significativa con pacientes hospitalizados		RR de variables con asociación estadísticamente significativa con pacientes fallecidos	
Variable de estudio	RR	Variable de estudio	RR
1. Ausencia de comorbilidades	0.203 (protección)	1. Hospitalización	10.8
2. Actividad de la enfermedad mínima	0.323 (protección)	2. Ambulatorio	0.107 (protección)
3. Presencia de comorbilidades	3.8	3. Actividad de la enfermedad mínima	0.028 (protección)
4. Diabetes Mellitus	3.3	4. Actividad de la enfermedad desconocida	7.6 veces.
5. Anemia	2.3	5. EPOC	12.3 veces
6. Dímero D > límite superior	7.8	6. Cáncer	10.6 veces
7. Ferritina	1.7	7. Condición Psiquiátrica	7.1 veces
8. IL-6 > límite	28.5	8. Enfermedad cardíaca	6.1 veces
9. Fibrinógeno <250mg/dl	10.4	9. Hipertensión arterial	2.4 veces
10. Linfocitos <1500	3.5	10. Diabetes Mellitus	2.3 veces.
11. AST y ALT > límite superior normal	2.6		

DISCUSIÓN

Durante el 2020 la infección por COVID-19 representó la segunda causa de muerte en México, siendo el 64.29% de los casos en hombres y el 35.7% en mujeres. En cuanto a la distribución en población general la infección es relativamente uniforme entre las mujeres y los hombres (47% frente al 51%, respectivamente), con algunas variaciones entre los grupos de edad. Sin embargo parece haber un mayor número de muertes entre los hombres (45 000, esto es, el 58%).⁴⁵ En nuestro estudio se describen las características de la infección por COVID-19 en pacientes Mexicanos de la mayoría de los estados de la república y se aprecia una mayor afectación en sexo femenino esto probablemente secundario a que las principales enfermedades en esta población son artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico que tiene una clara predilección por este sexo.

Tanto en población general como en pacientes con enfermedades reumatológicas el 33% de las personas infectadas tienen un curso asintomático,⁴⁶ mientras que en el resto de la población el espectro de la infección varía de leve a crítica; el cuadro clínico más frecuente se caracteriza por síntomas leves como fiebre, tos y fatiga, las manifestaciones reumáticas como las artralgias y la artritis pueden prevalecer en aproximadamente una séptima parte de los individuos.⁴⁷ En nuestro análisis solo el 4% de los casos tuvieron un cuadro asintomático, mientras que no se encuentran diferencias en la presentación clínica con las manifestaciones descritas en población general al igual que en otras series que han estudiado a este grupo de pacientes.

En cuanto a la evolución de la infección se ha descrito que hasta el 20% desarrolla enfermedad grave que requiere hospitalización y 5 al 8% requiere ingreso a unidad de cuidados intensivos. En población con enfermedades reumatológicas.⁴⁵ e infección por COVID-19, aproximadamente el 46% han requerido hospitalización, mientras que la mortalidad reportada es del 9%. En nuestro estudio se reporta una mortalidad del 40%, de acuerdo con estudios previos de COVID-19 en diferentes poblaciones, en nuestro estudio los factores asociados

con mayores probabilidades de hospitalización por COVID-19, incluida la edad avanzada y la presencia de comorbilidades como hipertensión, enfermedad cardiovascular y diabetes tenían mayores probabilidades de hospitalización. A diferencia de otras publicaciones en las que sí se reporta mayor riesgo de hospitalización con el uso previo de dosis altas de prednisona (≥ 10 mg / día), en nuestro estudio el uso de glucocorticoides en general.

No encontramos una asociación significativa entre el uso de antimaláricos y hospitalización, su empleo fue frecuente al inicio de la pandemia como tratamiento de la infección sustentado en estudios in vitro que sugerían un beneficio en el aclaramiento viral, sin embargo hoy día hay evidencia de que no aporta ningún beneficio clínico.³⁷ Existe evidencia que sugiere una menor probabilidad de hospitalización con la monoterapia con b / FARMES, principalmente por anti-TNF.³⁷ sin embargo en nuestro estudio no encontramos una asociación significativa.

Como factor protector con menor riesgo de hospitalización y muerte se identificó la presencia de actividad baja de la enfermedad y la ausencia de comorbilidades al contar con una asociación inversa.

Los factores que se asociaron con mayor riesgo de mortalidad (todos $p < 0,05$) fueron: edad mayor de 65 años, artritis psoriásica, la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se calculó el riesgo relativo en variables con asociación estadísticamente significativa con pacientes fallecidos: encontrando un RR de 7.6 veces para los pacientes que desconocían el grado de la actividad de la enfermedad, EPOC (12.38 veces), Hospitalización (10.8 veces), cáncer (10.58 veces); diabetes mellitus (2.6 veces) así mismo es de notar que la no hospitalización y la actividad de la enfermedad mínima con RR de protección (-1 veces).

El riesgo relativo en variables relacionadas con mortalidad es de 7.6 veces para los casos en los que se desconoce la actividad de la enfermedad, 12.3 veces para EPOC y 10.6 veces para cáncer.

Las anomalías de laboratorio observadas en COVID-19 moderado a grave, incluyen: la elevación de proteína C reactiva sérica (aumenta en > 60% de los pacientes), lactato deshidrogenasa (aumenta en aproximadamente 50% - 60%), alanina aminotransferasa (aumenta en aproximadamente 25%) y aspartato aminotransferasa (aproximadamente 33%). Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan albúmina baja.⁽²⁵⁾ La anomalía hematológica más común es la linfopenia (recuento absoluto de linfocitos $<1,0 \times 10^9 / L$), que está presente hasta en el 83% de los pacientes hospitalizados con COVID-19. También es frecuente la prolongación de los tiempos de protrombina (> 5% de los pacientes), la trombocitopenia leve (presente en aproximadamente el 30% de los pacientes) y los valores elevados del dímero D (en el 43% -60% de los pacientes). Sin embargo, la mayoría de estas características de laboratorio son inespecíficas y son comunes en la neumonía. El dímero D y, en menor grado, la linfopenia parecen tener las mayores asociaciones pronósticas. ⁽²⁵⁾ Las alteraciones en exámenes de laboratorio en nuestro estudio no difieren a las publicadas en otras series.

Cabe aclarar que existen importantes limitaciones en nuestro estudio ya que existe un sesgo de selección debido a que somos un centro de atención de tercer nivel y nuestra población en su mayoría es referida por contar con enfermedades refractarias a manejo en otro nivel de atención.

CONCLUSIONES

- En nuestra serie de casos podemos observar que la mayor parte de los pacientes con diferentes enfermedades reumáticas se recuperan de COVID-19.
- La presentación clínica y las comorbilidades descritas en nuestro estudio no difieren a las de lo encontrado en la población general población general. En nuestro estudio se reporta hospitalización del 28%, esta es inferior a la reportada en la literatura donde se describe hasta un 36.4%. En cuanto a mortalidad del 13.2%: superior a la publicada en series de casos, en las que se describe del 5%: sin representar incremento en la mortalidad comparado con la población sin enfermedad reumatológica.
- Los factores asociados con la hospitalización y mortalidad encontrados en nuestro estudio no difieren con los de la población general. A diferencia de los resultados descritos en otras series de pacientes con enfermedades reumatológicas no se encontró una asociación con el uso de glucocorticoides ni con ningún tratamiento empleado al momento de la infección ya que las únicas variables asociadas con mortalidad fueron: la edad avanzada, la presencia de comorbilidades y algunas alteraciones analíticas que son empleadas en escalas de predicción pronóstica
- En nuestros pacientes el uso de los diferentes FARME's no aumentó las probabilidades de hospitalización. Existen algunas publicaciones sobre el incremento de enfermedad y uso de algunos medicamentos como Rituximab, esto se ha asociado a la posible disminución de generación de anticuerpos posterior a la vacuna, cuando no se siguen las recomendaciones.
- Mucho que aprender aún sobre COVID-19 y su participación en diferentes procesos inmunológicos, así como en las secuelas a mediano y largo plazo, seguramente en los próximos años podamos dilucidar, algunas de nuestras interrogantes con respecto a la inmunopatología.

BIBLIOGRAFIA

1. Joachim Listing, Kerstin Gerhold, Angela Zink, The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment, *Rheumatology*, Volume 52, Issue 1, January 2013, Pages 53–61, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes305>
2. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Anton IM, Torres JM, Sola I et al. Development of protection against coronavirus induced diseases: a review. *Adv Exp Med Biol*. 1995; 380: 197-211.
3. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol*. 2006; 581: 163-173.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:[10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)
5. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, et al Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage—United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
7. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. UNPUBLISHED. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>
8. McCallum, M. Bassi, J., De Marco, A., et al. (2021). SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. *Science*. doi:[10.1126/science.abi7994](https://doi.org/10.1126/science.abi7994).
9. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica Nuevo coronavirus (COVID-19). Obtenido de <https://www.paho.org/sites/default/files/>
10. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021 Jan;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32941052; PMCID: PMC7505025.
11. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Sep;26(9):1491-1493. doi: 10.1038/s41591-020-1016-z. Erratum for: *Nat Med*. 2020 May;26(5):672-675. PMID: 32770170; PMCID: PMC7413015.
12. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):320-326. doi:[10.3201/eid1002.030913](https://doi.org/10.3201/eid1002.030913)
13. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681-687. doi:[10.1038/s41591-020-0868-6](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6)

14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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. doi:[10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
15. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020; 7 (1): 11. Available from: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40779-020-00240-0>
16. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May;27(5):1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32205856; PMCID: PMC7091918.
17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. . *JAMA*. 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069
18. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr; 8(4):420-422.
19. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*. 2020 Apr;42(2):505-514. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0. Epub 2020 Apr 10. Erratum in: *Geroscience*. 2020 May 3;: PMID: 32274617; PMCID: PMC7145538.
20. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7; 436(7047):112-6.
21. Rodríguez C, Luque N, Blanco I, Sebastian L, Barberà JA, Peinado VI, Tura-Ceide O. Pulmonary Endothelial Dysfunction and Thrombotic Complications in Patients with COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021 Apr;64(4):407-415. doi: 10.1165/rcmb.2020-0359PS. PMID: 33180562; PMCID: PMC8008805.
22. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005;131:417-430.
23. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. PEGeD Study Investigators. Diagnosis of pulmonary embolism with d-dimer adjusted to clinical probability. *N Engl J Med*. 2019;381:2125-2134.
24. Bello-Chavolla O, Bahena-López J, Antonio-Villa E et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. medRxiv. 2020 [preprint]. Available in: <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072223>
25. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical,

- laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. doi:[10.1016/j.tmaid.2020.101623](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623)
26. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:[10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
 27. Parra-Avila I. COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico. *Rev Mex Traspl.* 2020;9(Suppl: 2):160-166. doi:[10.35366/94505](https://doi.org/10.35366/94505).
 28. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi:[10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 29. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health website. Updated June 25, 2020. Accessed July 1, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 30. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* Published online April 24, 2020. doi:[10.1001/jama.2020.6825](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825)
 31. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1319-1320. doi:[10.1164/rccm.202004-1076ED](https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1076ED)
 32. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* Published online May 2, 2020. doi:[10.1093/cid/ciaa530](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530)
 33. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. doi:[10.1001/jama.2020.12839](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839)
 34. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (Accessed on September 08, 2020).
 35. [Hasan MJ, Rabbani R, Anam AM, et al. Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh. *BMC Infect Dis* 2021; 21:427.](https://doi.org/10.1186/s12875-021-11427-2)
 36. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:[10.1111/jth.14810](https://doi.org/10.1111/jth.14810)
 37. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. 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 Jul;79(7):859-866. doi: [10.1136/annrheumdis-2020-217871](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871). Epub 2020 May 29. PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648.

38. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P, Neimann A, Adhikari S, Hudesman D, Scher JU. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York. *N Engl J Med.* 2020 Jul 2;383(1):85-88. doi: 10.1056/NEJMc2009567. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32348641; PMCID: PMC7204427.
39. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):762-768. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
40. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol.* 2020 Jul;39(7):2055-2062. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9.
41. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, Combe B, Galli M, Gossec L, Iagnocco A, Isaacs JD, Mariette X, McInnes I, Mueller-Ladner U, Openshaw P, Smolen JS, Stamm TA, Wiek D, Schulze-Koops H. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):851-858. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217877. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32503854.
42. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, Chatham W, Cohen S, Costenbader K, Gravallese EM, Kalil AC, Weinblatt ME, Winthrop K, Mudano AS, Turner A, Saag KG. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Sep;72(9):e1-e12. doi: 10.1002/art.41437. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32734689.
43. Leipe J, Hoyer BF, Iking-Konert C, Schulze-Koops H, Specker C, Krüger K. SARS-CoV-2 & Rheuma : Konsequenzen der SARS-CoV-2-Pandemie für Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Ein Vergleich der Handlungsempfehlungen rheumatologischer Fachgesellschaften und Risikobewertung verschiedener antirheumatischer Therapien [SARS-CoV-2 & rheumatic disease : Consequences of the SARS-CoV-2 pandemic for patients with inflammatory rheumatic diseases. A comparison of the recommendations for action of rheumatological societies and risk assessment of different antirheumatic treatments]. *Z Rheumatol.* 2020 Sep;79(7):686-691. German. doi: 10.1007/s00393-020-00878-0. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845393; PMCID: PMC7448266.
44. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, Chatham W, Cohen S, Costenbader K, Gravallese EM, Kalil AC, Weinblatt ME, Winthrop K, Mudano AS, Turner A, Saag KG. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Feb;73(2):e1-e12. doi: 10.1002/art.41596. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33277981.
45. CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFUNCIONES REGISTRADAS EN MÉXICO DURANTE 2020. INEGI
46. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):655-662.
47. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021 May;97(1147):312-320



GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SALUD SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

Dirección
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Coordinación de Investigación

Oficio No. 96.230.1.3.2/2028/2021

Asunto: **Aceptación de Protocolo**

Ciudad de México a 13 de Diciembre de 2021

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Investigador Responsable
Servicio de Reumatología
Presente.

En seguimiento a su solicitud de evaluación del protocolo de investigación titulado "**Características de infección por COVID 19 en pacientes con enfermedades reumatológicas y su asociación con factores relacionados con hospitalización y mortalidad**" del cual usted fungió como investigador responsable – principal, le informamos que después de ser evaluado por los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y Bioseguridad del "**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**", los cuales están debidamente registrados ante la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); **aprobaron** y dictaminaron **procedente** su realización, con Número de Folio Interno de esta Coordinación **08-121.2021**.

No omito mencionar, que de acuerdo a la instrucción de la **Dirección Normativa de Salud** por medio del oficio **No. DNS/085/2020**, en el cual a la letra menciona que "*todo protocolo que involucran tema COVID19, una vez aprobado por los comités locales sin excepción deberá contar con la **ratificación** de los Comités Nacionales*", por lo anterior, su protocolo ha sido enviado a ratificación por los Comités Institucionales que depende de la Dirección Normativa de Salud.

A partir de este momento **será responsabilidad del Investigador Principal**, realizar a satisfacción los objetivos del proyecto aprobado, así como *dar cumplimiento y apego a las **Buenas Prácticas Clínicas** contempladas en la Ley General de Salud en Materia de Investigación, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y para dar respuesta a los órganos fiscalizadores del ISSSTE, sobre la supervisión en materia de investigación, para mantener los estándares de seguridad, justicia, autonomía y respeto a nuestros pacientes que participan en investigación en salud; deberá cumplir ante esta Coordinación y a los comités de Ética en Investigación y en su caso al de Bioética con los informes **semestrales** de la evolución del proyecto y de ser procedente del manejo de presupuesto, y si así lo amerita su investigación deberá enviar copia de la **carta de consentimiento bajo información de todos los pacientes** que participen. Este consentimiento deberá incluir el número de expediente, dirección, dirección electrónica y teléfono de cada uno de los pacientes reclutados en el entendido de que esta información es **confidencial** y será susceptible de ser auditada por el comité de ética en investigación y autoridades regulatorias competentes en caso de ser solicitado.*

Es responsabilidad del investigador principal notificar sobre cualquier efecto adverso ocurrido en los pacientes en investigación tanto a la **Comisión de Ética a través de esta Coordinación, al Comité de Farmacovigilancia como a la Secretaría de Salud (COFEPRIS) y en los formatos** correspondientes y tiempos obligatorios al tipo de evento a reportar.

Con el fin de dar cumplimiento a la reglamentación en investigación vigente en México y a la que estará obligado (a) es necesario acceda al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, al "Consejo de Salubridad General, a la comisión para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica, Estándares para la Certificación de Hospitales en Investigación" así como a la Comisión Nacional de Bioética.

Las autoridades de este **Centro Médico Nacional "20 De Noviembre"** están comprometidas con impulsar la investigación en salud bajo los más estrictos estándares científicos y éticos contemplados en la legislación Mexicana y en los tratados internacionales que se han suscrito por lo que le felicita por su interés en materia.

Deseándole que esta investigación cumpla los propósitos que se han planteado, sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Vo. Bo.

Dr. Félix Octayjo Martínez Alcalá
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos
Investigador principal

c.c.p. Minuta de la Coordinación de Investigación



NEXOS

ANEXO 1:

Registro de COVID-19 en Reumatología Ingresado por el Profesional de Salud.

De parte de la comunidad global de reumatología, le damos las gracias por participar en esta importante iniciativa. Nuestro objetivo es que la información que usted y otros proveedores aporten nos ayude a entender cómo el virus COVID-19 afecta a los pacientes con condiciones reumatológicas o aquellos pacientes que están usando medicamentos inmunosupresores. Esperamos entender mejor el riesgo de infección, hacer seguimiento al resultado y utilizar estos datos para informar las decisiones terapéuticas.

Por favor tenga en cuenta que esta encuesta es solamente para profesionales de la salud quienes están a cargo de **pacientes adultos** con problemas reumatológicos.

Los profesionales que deseen reportar los casos de **pacientes pediátricos** deben usar el Registro Pediátrico de la Alianza Global para COVID-19 en Reumatología: <https://carragroup.org/research-registry/projects/covid-19-global-pediatric-rheumatology-database>.

Los **pacientes** que deseen reportar sus propios síntomas deben utilizar el siguiente enlace para la Encuesta de Experiencia del Paciente: <https://rheum-covid.org/patient-survey/>.

Adicionalmente, si su país hace parte de **EULAR** (European League Against Rheumatism - Liga Europea Contra el Reumatismo), le pedimos no utilizar este registro sino el de EULAR el cual tiene cuestionarios para pacientes pediátricos y adultos con enfermedades reumáticas: https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm.

El formulario de reporte de caso toma aproximadamente 7-10 minutos en llenar. Usted puede ingresar todos los datos en un mismo momento, o regresar en un futuro a actualizar o completar la información. Los datos de identificación de los pacientes como nombre y fecha de nacimiento no serán recolectados. Toda la información será mantenida de forma estrictamente confidencial y solo será compartida con los investigadores que estén encargados de recopilar la información. Las actualizaciones de los datos recogidos serán anunciadas en la página web de la Alianza Global para COVID-19 en Reumatología (COVID-19 Global Rheumatology Alliance): <https://rheum-covid.org>.

El éxito de este esfuerzo colaborativo dependerá de la participación de los miembros de nuestra comunidad de reumatología para recolectar información que sea exacta y precisa. Le solicitamos compartir este sitio

web con sus colegas y estimular el reporte de cualquier caso de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumatológicas.

Le recordamos nuevamente NO usar este registro para ingresar datos de prueba, datos propios (en el caso de que usted sea el paciente), información de pacientes pediátricos, ni información pacientes residentes en de países que hagan parte de EULAR.

Alianza Global para COVID-19 en Reumatología (The COVID-19 Global Rheumatology Alliance)

Si tiene preguntas acerca de este cuestionario le solicitamos dirigirlas a RheumCOVIDregistry@ucsf.edu

COVID-19 en Reumatología (Rheum COVID-19) - Información del personal de salud reportando el caso

Apellido de la personal que reporta _____

Primer nombre de la personal que reporta _____

Correo electrónico (idealmente institucional) _____

Cargo de la persona que reporta (ej. médico, enfermero, etc.) _____

Especialidad de la persona que reporta _____

Nombre del hospital/clínica _____

Ciudad del hospital/clínica _____

Estado/provincia/departamento del localizado el hospital/clínica _____

País del hospital/clínica _____

(Los países que hacen parte de EULAR NO se encuentran incluidos en esta lista ya que hay un registro separado)

Utilice este formulario solamente como referencia, por favor no lo utilice para administrar datos al registro.

COVID-19 en Reumatología, información del Paciente

Identificador único del paciente (automatizado) _____

Edad del paciente _____ (19-99 años)

Este registro es únicamente para pacientes adultos. Para reportar casos de pacientes pediátricos por favor dirigirse al siguiente enlace: <https://carragroup.org/research-registry/projects/covid-19-global-pediatric-rheumatology-database>

Sexo del paciente al momento del nacimiento

Mujer

Hombre

Otro o desconocido

Información COVID-19

Diagnóstico de COVID-19: Fecha

_____ (si el día es desconocido poner 15)

Diagnóstico de COVID-19: Lugar

- Casa o establecimiento independiente (ej. sitio de prueba/análisis móvil)
- Asilo de ancianos o centro de vida asistida
- Consulta externa
- Departamento de Urgencias
- Hospitalización
- Desconocido
- Otro _____

Diagnóstico de COVID-19: ¿Cómo se hizo el diagnóstico de COVID-19? (Marque todas las opciones que aplique)

- Diagnóstico presuntivo/sospechoso basado únicamente en síntomas
- Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)
- Anticuerpos
- Prueba metagenómica
- Tomografía axial computarizada (TAC)
- Ensayo de laboratorio, tipo desconocido
- Desconocido
- Otro _____

¿Ha tenido este paciente en algún momento síntomas de infección por COVID-19?

- Si
-
-

No

Desconocido

COVID-19: (si la respuesta a la pregunta anterior es afirmativa) síntomas clínicos durante el curso de la infección (marque todos los que apliquen)

- Fiebre
- Cefalea
- Odinofagia
- Tos
- Disnea
- Artralgia
- Mialgia
- Dolor torácico
- Dolor abdominal
- Diarrea, vómitos o náuseas

Rinorrea

Irritabilidad/confusión

Malestar general

Anosmia

Disgeusia

Otro: _____

COVID-19: Tratamiento (solo incluya medicamentos que se hayan administrado para tratar esta infección. Los tratamientos para enfermedades reumatológicas están enumerados en la siguiente sección) (Marque todas las opciones que apliquen)

Ningún tratamiento a excepción de manejo de soporte

Remdesivir

Lopinavir/ritonavir

Oseltamivir

Favipiravir

Azitromicina

Antimaláricos (ej. cloroquina, hidroxicloroquina)

Inhibidores de IL-1b (ej. anakinra, canakinumab)

Inhibidores de IL-6 (ej. tocilizumab, sarilumab, siltuximab)

Colchicina

Bevacizumab

Inhibidores de JAK (ej. tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)

Inhibidores de proteasas de serpina (Serpín)

Ciclesonida

Glucocorticoides

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

Plasma proveniente de pacientes recuperados

Otro

COVID-19: Tratamientos, notas adicionales/otros: _____

¿Ha fallecido el paciente?

Sí, falleció

No falleció

No sabe el estado vital del paciente

Si el paciente falleció, Aproximadamente ¿cuántos días pasaron entre el inicio de los síntomas de COVID19 y el día del fallecimiento del paciente? _____

Si no falleció, ¿se han resuelto los síntomas de COVID19 al momento de este reporte?

Sí

No

Desconocido

Si los síntomas del paciente resolvieron: Aproximadamente, ¿Cuántos días pasaron desde el inicio de los

síntomas por COVID19 hasta su resolución?: _____ (# de días)

Si el paciente falleció o sus síntomas se resolvieron: ¿Fue el paciente hospitalizado durante la enfermedad?

- Sí
 - No
 - Desconocido
-

Si no fue hospitalizado: ¿Requirió el paciente alguna intervención médica? (Ej. oxígeno suplementario)

- Sí
 - No
 - Desconocido
-

Si fue hospitalizado: ¿Cuál fue el máximo nivel de cuidado que requirió durante la enfermedad?

- No requirió oxígeno suplementario
 - Requirió oxígeno suplementario
 - Requirió ventilación mecánica no invasiva o dispositivos de oxígeno a alto flujo
 - Requirió ventilación mecánica invasiva o oxigenación por membrana extracorpórea
 - Requirió ventilación, pero el tipo es desconocido
 - Intervenciones desconocidas
-

Si los síntomas no se han resuelto: aproximadamente cuántos días han pasado desde el inicio de síntomas de COVID-19 (hasta hoy): ____ (# de días)

Si los síntomas no se han resuelto: ¿Ha sido el paciente hospitalizado durante la enfermedad?

- Sí
 - No
 - Desconocido
-

Si los síntomas no resolvieron y no fue hospitalizado: ¿Ha requerido el paciente alguna intervención médica hasta el momento? (Ej. oxígeno suplementario)

Sí

No

Desconocido

Si los síntomas no resolvieron y el paciente fue hospitalizado: ¿Cuál es el máximo nivel de cuidado que ha requerido en el curso de la presente enfermedad hasta el momento?

No ha requerido oxígeno suplementario

Requirió oxígeno suplementario

Requirió ventilación no invasiva o dispositivos de oxígeno de alto flujo

Requirió ventilación mecánica o oxigenación por membrana extracorpórea.

Desconocido

Intervenciones desconocidas

COVID-19: Complicaciones (Marque todas las opciones que apliquen)

Sin complicaciones conocidas

Síndrome de distrés respiratorio del adulto o SDRA

Sepsis

Miocarditis o falla cardíaca de novo

Infección concomitante o secundaria (ej. influenza)

Tormenta de citoquinas o condición similar (ej. síndrome de activación de macrófago)

Otras complicaciones serias

COVID-19 Complicaciones: Por favor especifique infecciones concomitantes o secundarias:

Adquisición de la infección: En los 14 días previos al inicio de la enfermedad, ¿el paciente realizó alguna de las siguientes actividades?

(Marque todas las opciones que apliquen)

- Historia de viaje a algún área con casos documentados de infección COVID-19
- Contacto cercano con un caso confirmado o probable de infección COVID-19
- Presencia en un centro de salud donde se hayan manejado casos de COVID-19
- Ninguna de las anteriores (Adquirido en la comunidad)

Desconocido

Otro

COVID-19 otro mecanismo de adquisición de la infección, por favor especifique:

Enfermedad reumatológica o Autoinmune y Tratamiento

Diagnóstico (s) primario (s) reumatológico o autoinmune

(Por favor, marque solamente el diagnóstico primario)

Vasculitis asociada a ANCA (ej. poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis, granulomatosis con poliangeítis eosinofílica)

Otras vasculitis incluida enfermedad de Kawasaki

Síndrome antifosfolípido

Síndrome autoinflamatorio (incluyendo TRAPS, CAPS, fiebre mediterránea familiar)

Espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante)

Otras espondiloartritis (incluyendo artritis reactiva)

Enfermedad de Behçet

Osteomielitis multifocal crónica recurrente

Arteritis de células gigantes

Enfermedad relacionada con IgG4

Miopatía inflamatoria (ej. dermatomiositis, polimiositis)

Artritis idiopática juvenil, no sistémica

Artritis idiopática juvenil sistémica

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Inflamación ocular

Polimialgia reumática

Artritis psoriásica

Artritis reumatoidea

Otras artritis inflamatorias

Sarcoidosis

Síndrome de Sjögren

Lupus eritematosos sistémico

Esclerosis sistémica (Escleroderma)

Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

Gota

Otros, _____

Diagnóstico de enfermedad inflamatoria ocular, por favor especifique:

Uveítis, anterior

Uveítis, intermedia

Uveítis, posterior

Panuveítis

Escleritis

Vasculitis retiniana

Otro

Actividad de la enfermedad reumatológica/autoinmune al momento del inicio de los síntomas de COVID-19
(o al momento del diagnóstico de COVID-19, si se encontraba asintomático)

- Remisión
- Actividad de la enfermedad mínima o baja
- Actividad de la enfermedad moderada
- Actividad de la enfermedad severa o alta
- Desconocida

Tratamientos de la enfermedad reumatológica/autoinmune de base

Glucocorticoides (incluyendo prednisona, metilprednisolona) al momento de inicio de los síntomas de COVID-19 (o al momento del diagnóstico de COVID-19, si está asintomático):

- Sí
 No

Desconocido

Si el paciente está tomando glucocorticoides, indique la dosis (equivalente de prednisona) al momento de inicio de los síntomas de COVID-19 (o al momento del diagnóstico de COVID-19, si está asintomático): _____ (mg/día)

¿Fue el glucocorticoide suspendido o continuado luego del diagnóstico de COVID-19?

- Suspendido
 Continuado a la misma dosis
 La dosis fue disminuida
 La dosis fue Aumentada
 Desconocido

Inmunomoduladores utilizados inmediatamente antes del inicio de los síntomas de COVID-19 (o al momento del diagnóstico de COVID-19, si está asintomático): (sólo puede seleccionar hasta 5 opciones)

- Ninguno
 Abatacept
 Antifibróticos (pirfenidona, nintedanib)
 Antimaláricos (incluyendo hidroxicloroquina, cloroquina)
 Apremilast
 Azatioprina/6-mercaptopurina
 Belimumab
 Inhibidores de CD-20 (incluyendo rituximab en los últimos 12 meses, ofatumumab)
 Ciclofosfamida
 Ciclosporina
 Denosumab
 Inhibidores de IL-1 (incluyendo anakinra, canakinumab, rilonacept)
 Inhibidores de IL-6 (incluyendo tocilizumab, sarilumab)
 Inhibidores de IL-12/23 (ustekinumab)
 Inhibidores de IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab)
 Inhibidores de IL-17 (incluyendo secukinumab, ixekizumab)
 Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)
 Inhibidores de JAK (incluyendo tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)
 Leflunomida
 Metotrexate
 Micofenolato mofetil / ácido micofenólico
 Sulfasalazina
 Tacrolimus
 Talidomida / lenalidomida
 Inhibidores del TNF (incluyendo infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab y agentes biosimilares)
 Esteroide en solución oftálmica
 Colchicina

- Desconocido
- Otro _____

Para cada medicamento en la lista:

¿Fue el medicamento suspendido o continuado luego del diagnóstico de COVID-19?

- Suspendido
- Continuado
- Desconocido

Al momento del inicio de los síntomas de COVID-19 (o al momento del diagnóstico si es asintomático), ¿Estaba el paciente recibiendo alguno de los siguientes medicamentos?

	Sí, y la medicación es continuada	Sí, y la medicación es suspendida	No	Desconocido
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)				
Bloqueador de receptor de angiotensina (ARA-2)				
Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE)				
Inhibidores selectivos de la COX-2				
Inhibidores de fosfodiesterasa 5 (ejemplo sildenafil)				

Comorbilidades y embarazo (Marque todas las que apliquen)

- Ninguna
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (Ej. neumonía intersticial usual, neumonía intersticial no específica, fibrosis pulmonar idiopática)
- Enfermedad pulmonar obstructiva (Ej. EPOC/Asma)
- Otra enfermedad pulmonar
- Diabetes Mellitus
- Obesidad mórbida (IMC ≥ 40)
- Obesidad (IMC ≥ 30)
- Hipertensión arterial
- Enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, falla cardiaca congestiva)
- Enfermedad cerebrovascular
- Hipertensión pulmonar
- Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal terminal
- Cáncer

- Receptor de trasplante de órgano
- Inmunodeficiencia
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad hepática
- Enfermedad neurológica o neuromuscular crónica
- Trisomía 21 (Síndrome de Down)
- Condición psiquiátrica (ej. esquizofrenia, desorden bipolar)
- Síndrome de activación de macrófago (Precediendo el diagnóstico de COVID-19)
- Psoriasis
- Embarazo
- Posparto (<6 semanas)
- Desconocido

Si seleccionó Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa: ¿Cuál opción caracteriza mejor la Enfermedad Pulmonar Intersticial de este paciente? (marque todas las que apliquen)

- Fibrosis Pulmonar Idiopática
- Asociada a enfermedad del tejido conectivo, especifique la enfermedad del tejido conectivo _____
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Sarcoidosis
- Desconocida
- Otra Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa: _____

COVID-19 información del paciente

Origen étnico/raza

(marque todas las opciones que apliquen)

- Árabe
- Afroamericano
- Asiático del este
- Asiático del sur
- Asiático del oeste / medio oriente
- Isleño del Pacífico
- Latinoamericano
- Blanco
- Americano nativo / aborigen
- Otra
- Desconocido o prefiere no responder

Raza: otra, por favor especifique: _____

Tabaquismo

- Tabaquismo activo
- Tabaquismo previo
- Sin antecedente de tabaquismo
- Desconocido

¿El paciente usa actualmente cigarrillos electrónicos? (Vaping)

- Si
- No
- Desconocido

Resultados de Laboratorio

Opcional: ¿Hay resultados de laboratorio disponibles relacionados con la infección por COVID-19 en este paciente?

- Si (diríjase a la siguiente página)
- No (diríjase al final)

Pruebas de patógenos

	Positivo	Negativo	No evaluado	
Influenza A				
Influenza B				
Coronavirus no COVID-19				
Virus sincitial respiratorio (VSR)				

Adenovirus				
Infección bacteriana				
Otras infecciones respiratorias (ejemplo micosis)				

Otros resultados de laboratorio (En cualquier momento de la infección actual del paciente)

	Sí	No	Desconocido
Anemia (hemoglobina<9.2g/dl)			
Dímero D >límite superior normal			
Ferritina >2000 ng/mL			
IL-6>límite superior normal			
receptor soluble de IL-2 (sIL2R) >límite superior normal			
Fibrinógeno<250mg/dl			
Leucopenia (leucocitos<5000/mm3)			
AST o ALT (TGO o TGP)>límite superior normal			
Recuento absoluto de linfocitos <1500/mm3			

Plaquetas<110000/mm3			
Triglicéridos>133 mg/dl			
Esplenomegalia o hepatomegalia conocida			

Seguimiento/Notas

¿Podríamos contactarlo para obtener más información respecto a los desenlaces de este caso?

- Sí
- No

¿Quisiera usted compartir un comentario breve de aprendizaje u otros aspectos de este caso? (Por favor añada cualquier otro dato sobre el caso aquí)



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: "CARACTERÍSTICAS DE INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES RELACIONADOS CON HOSPITALIZACIÓN Y MORTALIDAD"

CDMX, noviembre 2021.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será Describir las características de la infección por COVID-19 en pacientes con enfermedades reumatológicas y su asociación con factores relacionados con la defunción y la hospitalización, lo anterior con la finalidad de tener datos confiables sobre el comportamiento de la infección y el impacto en este grupo de pacientes y así permitir hacer proyecciones en el pronóstico.

Su participación en el estudio consiste en: se explicará acerca del estudio y se dará a firmar consentimiento informado, se realizará un cuestionario de la Alianza Global de Reumatología contra el COVID-19, el cuestionario consta en la primera parte de variables sociodemográficas, características de la infección por COVID-19, el tercer apartado se enfoca a las comorbilidades y medicamentos empleados para la mismas y por último se interroga sobre los exámenes de laboratorio.

BENEFICIOS: los beneficios serán conocer las características de la infección por COVID-19 en pacientes con enfermedades reumatológicas.

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO *Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO:* No aplica.

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre".

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley : Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, y su encuesta se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.





PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Mayra Paulina García Mata _____

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo

2/4

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos _____

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 55 5200 5003. Ext. 4513

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

