



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO NACIONAL LA  
RAZA, "HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO MEDICO SUBESPECIALISTA EN:  
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD REUMÁTICA E INFECCIÓN POR SARS-  
COV-2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DE  
LABORATORIO, GABINETE Y TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL GENERAL  
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**PRESENTA:**

DRA. GUADALUPE DEL CONSUELO CORTINA OLVERA

**ASESOR DE TESIS**

DRA. ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ

**ASESOR METODOLOGICO**

DR. ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ

**NÚMERO DE REGISTRO: R-2022-3502-010**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 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.

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD REUMÁTICA E INFECCIÓN POR SARS-COV- 2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DE LABORATORIO, GABINETE Y TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA MARIA TERESA RAMOS CERVANTES**

COORDINACION DE EDUCACION E INVESTRIGACION EN SALUD UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA; CMN LA RAZA

---

**DRA ADRIANA IVONNE CÉSPEDES CRUZ**

PROFESOR TITULAR DE REUMATOLOGIA PEDIÁTRICA  
ASESOR/ INVESTIGADOR PRINCIPAL  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

---

**DR ALFONSO RAGNAR TORRES JIMENEZ**

REUMATOLOGO PEDIATRA  
ASESOR METODOLÓGICO  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

---

**DRA GUADALUPE DEL CONSUELO CORTINA OLVERA**

RESIDENTE DE 2DO AÑO DE SUBESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3502**,  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA Viernes, 11 de febrero de 2022

**Dra. Adriana Ivonne Céspedes Cruz**

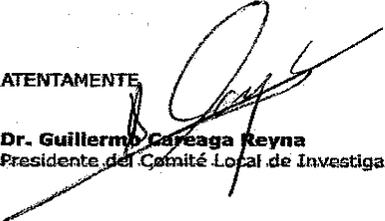
**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de enfermedad reumática e infección por SARS-CoV- 2 en pacientes pediátricos: Manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento en el Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-3502-010

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

ATENTAMENTE

  
**Dr. Guillermo Careaga Reyna**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

|  | Página |
|--|--------|
| Resumen:                                 | 5      |
| Marco Teórico:                           | 6      |
| Justificación:                           | 18     |
| Planteamiento del problema:              | 19     |
| Objetivos:                               | 20     |
| Material y métodos:                      | 21     |
| Aspectos éticos:                         | 46     |
| Recursos, financiamiento y factibilidad: | 51     |
| Análisis de resultados.                  | 52     |
| Discusión :                              | 58     |
| Conclusiones:                            | 61     |
| Bibliografía                             | 62     |
| Anexos                                   | 67     |

## RESUMEN

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| Título                      | Frecuencia de enfermedad reumática e infección por SARS-CoV- 2 en pacientes pediátricos: Manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento en el Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza   |
| Antecedentes:               | La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad respiratoria aguda infecciosa causada por un virus nuevo, el SARS-CoV- 2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) de la familia Coronaviridae. El riesgo de infección inicial con SARS-CoV-2 parece ser similar entre los pacientes con enfermedad reumática en comparación con la población general  |
| Objetivo:                   | Describir las características clínicas, de laboratorio y de gabinete en pacientes pediátricos con enfermedad reumática que cursaron con infección por SARS-CoV-2 y que requirieron hospitalización en el Centro Médico Nacional la Raza en el periodo de marzo de 2020 a agosto de 2021   |
| Material y Métodos:         | Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, el cual se llevará a cabo en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza, previo registro y aprobación del protocolo por el Comité Local de Investigación en salud.<br>Del registro de hospitalización pediátrica de este hospital se identificarán expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica e infección por SARS CoV-2 que requirieron ingreso hospitalario en el periodo de marzo de 2020 a agosto de 2021 que cumplan los criterios de inclusión posteriormente se procederá a realizar una revisión de los expedientes clínicos, registrando los datos en la hoja de recolección de datos. |
| Recursos e infraestructura: | Los recursos primarios estarán dados por el Instituto Mexicano del Seguro Social, las áreas clínicas, administrativas y espacios físicos del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza que están destinados a la difusión, reunión almacenamiento y distribución de materiales bibliográficos, así como de documentos de recolección utilizados durante el tiempo del estudio   |
| Experiencia del grupo:      | El servicio de reumatología pediátrica tiene más de 20 años de experiencia en el manejo y seguimiento de pacientes con enfermedades reumáticas.   |
| Tiempo a desarrollarse:     | Se evaluaron expedientes de pacientes hospitalizados en el periodo de marzo de 2020 a agosto de 2021  |
| Palabras clave:             | Enfermedad reumatológica, infección por SARS-Cov-2  |

## **MARCO TEÓRICO**

### **DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad respiratoria aguda infecciosa causada por un virus nuevo, el SARSCoV- 2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) de la familia Coronaviridae, que no se había identificado previamente en humanos.

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión de Salud y Salud Municipal de Wuhan informó sobre un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida, con una fuente común de exposición en el mercado de mariscos de la Ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China. Investigaciones posteriores identificaron un nuevo coronavirus como el agente causante de los síntomas respiratorios de estos casos, posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de febrero de 2020 nombró oficialmente a esta infección como COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019), y declaró COVID-19 como una pandemia el 11 de marzo de 2020.<sup>1</sup>

La región de la OMS que tiene más casos acumulados registrados, es la región de América (43.4%), seguida de Europa (35.2%), Asia Sudoriental (11.7%), Mediterráneo Oriental (5.9%), África (2.4%) y Pacífico Occidental (1.5%).

Hasta abril del 2021 a nivel global se habían acumulado 2,842,135 defunciones de COVID-19. Las regiones que más acumulan defunciones son América (48%) y Europa (34%).<sup>1</sup>

Dentro de Latinoamérica, Brasil es el país más afectado de la región (y el segundo del mundo) con más de 950 000 casos y más de 46 000 muertes y México con casi 160 000 casos y más de 19 000 muertes.<sup>2</sup>

### **EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO**

El primer caso o caso índice de COVID-19 en México se detectó el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México. Se trataba de un mexicano que había viajado a Italia y tenía síntomas leves. La fase 1 de COVID-19 comenzó ese día.

El 30 de marzo, se decretó una emergencia de salud nacional en México, dada la evolución de casos confirmados y las muertes por la enfermedad. El 21 de abril del 2020 se dio por iniciada la fase 3 por COVID-19 en México, ya que se tenía evidencia de brotes activos y propagación en el territorio nacional con más de mil casos.<sup>3</sup>

En México los diez primeros estados que acumulan el mayor número de casos totales corresponden a: Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato, Nuevo

León, Jalisco, Puebla, Sonora, Coahuila, Querétaro y Tabasco, ubicándose como las entidades que concentran más de dos tercios (68%) de todos los casos de COVID-19 del país.

La Ciudad de México continúa registrando la mayor parte de los casos del territorio nacional y representa por si sola más de una cuarta parte (27%) de todos los casos acumulados por entidad de residencia.

Para abril del 2021, se habían registrado 204,399 defunciones totales de COVID-19, que incluyen las confirmadas a SARS-CoV-2 por laboratorio y defunciones por asociación o dictaminación clínica-epidemiológica.

El 14vo informe de la Dirección de Información Epidemiológica, señala durante un año de vigilancia epidemiológica de COVID-19, la mayor proporción de los decesos continúan siendo en hombres (62.6%). Así mismo, seis de cada diez defunciones se presentan entre los 55 a 79 años en ambos sexos.

En aquellos pacientes que fallecieron por esta causa, los síntomas más frecuentes fueron disnea (83.7%), tos (81.4%) y fiebre (75.7%) los cuales se han mantenido constantes con los mayores porcentajes reportados.

La presencia de patologías previas son factores predisponentes para presentar la forma más severa y complicada de COVID-19, siendo las más frecuentes la hipertensión, diabetes y obesidad.<sup>1</sup>

## **FISIOPATOGENIA DE COVID-19**

### **CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LOS CORONAVIRUS**

Actualmente hay siete coronavirus que se sabe que causan enfermedades en humanos, tres de los cuales (síndrome respiratorio agudo severo, síndrome respiratorio de Oriente Medio y COVID-19) causan enfermedades de moderadas a graves en humanos.<sup>4</sup>

Estructuralmente son virus esféricos o pleomórficos, cuyo diámetro varía de 80-120 nanómetros (nm). La envoltura viral se encuentra reforzada por la glicoproteína de Membrana (M), otro componente estructural es la proteína de Envoltura (E), una proteína que es altamente hidrofóbica y que se encuentra en una proporción menor que las demás.

Después de la replicación y la síntesis de ARN subgenómico, las proteínas estructurales virales se traducen e insertan en el retículo endoplásmico (RE). Estas proteínas se mueven a lo largo de la vía secretora hacia el compartimento

intermedio del retículo endoplasmico-Golgi. En las células infectadas, la maquinaria de síntesis de ARN del virus se asocia con las membranas del RE modificadas que se transforman en el órgano de replicación viral; las vesículas de doble membrana parecen ser el eje central de la síntesis de ARN viral.

Muchos tipos de células podrían expresar la Enzima Convertidora de Angiotensina-2 (ECA-2) y serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2), los dos factores celulares importantes para la entrada del virus, incluidas las vías respiratorias nasales e inferiores células epiteliales (neumocitos), células inmunes residentes en los pulmones, células endoteliales, así como neuronas, enterocitos, cardiomiocitos, hepatocitos, células renales.<sup>5</sup>

El virus SARS-CoV-2 utiliza el receptor Enzima Convertidora de Angiotensina 2 para la entrada celular. Una vez que el SARS-COV-2 ingresa a la célula, utiliza la maquinaria celular para generar proteínas virales y ARN, sintetizar y luego secretar un virión maduro. La maduración del pico S en el virión se basa en la enzima serina proteasa celular TMPRSS2. El virión maduro entra en el endosoma e interactúa con receptores tipo toll (TLR) para estimular las vías inflamatorias posteriores.<sup>6</sup>

Pacientes con comorbilidades por enfermedad cardiovascular incluyendo obesidad, hipertensión y enfermedad renal crónica tienen niveles más altos de ECA-2 circulante; demostrándose que estos pacientes tienen una evolución más grave.<sup>7</sup>

En un estudio sobre la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el aumento de la edad condujo a un desequilibrio del sistema renina-angiotensina pulmonar, que se correlaciona con una inflamación agravada y una mayor lesión pulmonar.<sup>8</sup>

El número promedio de casos nuevos que genera un caso de coronavirus a lo largo de su período infeccioso ( $R_0$ ) oscila entre 2,24 (IC 95%: 1,96-2,55) y 3,58 (IC 95%: 2,89-4,39), es decir, que una persona puede llegar a infectar aproximadamente de 2 a 4 personas, lo que significa que la infección puede propagarse rápida y ampliamente entre la población.<sup>9</sup>

Pueden estar implicados varios mecanismos patógenos incluidos coagulopatía, disfunción endotelial y liberación excesiva de citocinas proinflamatorias.

En pacientes con malos resultados hay una "tormenta de citocinas" incontrolada, que presenta una producción local y sistémica de citocinas proinflamatorias como interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ).

La disfunción endotelial causada por una infección activa una generación excesiva de trombina e inhibición de la fibrinólisis, lo que indica hipercoagulabilidad.

Las características patológicas del síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionado con COVID-19 son un daño alveolar difuso con formación de membrana hialina con depósito de fibrina y algunas células agrandadas multinucleadas.<sup>5</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La enzima convertidora de angiotensina 2 se encuentra también en el intestino, endotelio de vasos pequeños, músculo liso, músculo esquelético e incluso tejido sinovial. Por tanto, además de tos y disnea, los pacientes con COVID-19 a menudo experimentan fiebre, fatiga, mialgias o artralgias. Sin embargo, algunos de los síntomas causados por COVID-19 se describen comúnmente en otras enfermedades y se notifican con frecuencia, por ejemplo, también en pacientes con condiciones reumáticas.

Redd y col. informó una proporción de artralgias en presentación del 2,5% en 318 pacientes con COVID-19, pero este fue el único estudio que describió la prevalencia de artralgias como síntoma independiente.<sup>10</sup>

En una cohorte de 203 pacientes hospitalizados, Chen et al. Observaron que las mialgias o artralgias estaban presentes en el 26.6% de los casos y, describiendo las características de 535 hospitalizados y pacientes COVID-19 no hospitalizados.

El dolor muscular y la fatiga se encuentran entre las quejas más frecuentes en pacientes con enfermedades reumáticas. Por ejemplo, se informa dolor muscular en el 16% de los pacientes con artritis reumatoide y hasta en el 100% de los casos de polimialgia reumática, no necesariamente acompañado de rigidez. De manera similar, el 30-35% de los pacientes con dermatomiositis / polimiositis tienen mialgias, pero la proporción aumenta al 74% en los casos de diagnóstico reciente.<sup>10</sup>

En la esclerosis sistémica, la frecuencia del dolor muscular varía del 20 al 86% y está entre el 40 y el 80% en el lupus eritematoso sistémico.

En una encuesta internacional que incluyó a más de 6000 participantes los pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis

anquilosante, síndrome de Sjögren, artritis psoriásica o esclerosis sistémica, presentaron fatiga severa en 41 a 57% de los casos.<sup>10</sup>

Sin embargo, la enfermedad parece ser rara y tener un curso más leve en edad pediátrica. Insuficiencia respiratoria, disfunción multiorgánica y la muerte fue extremadamente rara en pacientes pediátricos con COVID-19.

En Wuhan, se analizaron 1391 niños con contacto conocido, se confirmó que el 12.3% tenían el virus, el 15.8% estaban asintomáticos, los síntomas más comunes fueron tos (48.5%), eritema faríngeo (46.2%) y fiebre (41.5%) respectivamente, 3 habían requerido cuidados intensivos y los tres tenían una enfermedad subyacente (uno con hidronefrosis, uno con leucemia y uno con invaginación intestinal) y solo 1 paciente falleció (invaginación intestinal).<sup>11</sup>

## **ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y COVID-19**

La primera publicación del Alianza Global de Reumatología COVID-19 (C19-GRA) examinó los factores asociados con hospitalización en 600 casos de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas. Dentro de los resultados se reporta de los 600 casos incluidos, 277 (46%) requirieron hospitalización. Al igual que en la población general, la edad avanzada y la presencia de condiciones de salud subyacentes adicionales fueron factores asociados con la hospitalización. Señalándose que el uso de hidroxicloroquina no se asoció con la hospitalización, pero sí el uso de glucocorticoides en dosis altas ( $\geq 10$  mg por día de equivalente de prednisolona). El estudio también incluyó un análisis preliminar de la exposición a fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) y encontró que, en comparación con los pacientes que no estaban recibiendo FARME, los pacientes que recibían terapia biológica (siendo los inhibidores de TNF los más comunes) tenían menos probabilidades de ser hospitalizados (OR ajustado 0,46; IC del 95% 0,22-0,93). Debido al diseño de la base de datos C19-GRA, no es posible concluir si esta observación es atribuible a una tasa de mortalidad superior a la esperada en pacientes que no reciben FARME o a un efecto protector de los biológicos.<sup>12</sup>

El riesgo de infección inicial con SARS-CoV-2 parece ser similar entre los pacientes con enfermedad reumática en comparación con la población general. La gravedad de la enfermedad en COVID-19 es similar o solo ligeramente mayor entre las personas con enfermedad reumática, y el riesgo parece estar impulsado en gran medida por factores de riesgo similares a los de la población general, como la edad avanzada y las comorbilidades.<sup>12</sup>

Con respecto a la mortalidad, los datos de la plataforma de análisis de salud OpenSAFELY que utiliza registros electrónicos de las prácticas de atención primaria para más del 40% de los pacientes en Inglaterra encontraron 10,926 muertes relacionadas con COVID-19 en 17278,392 adultos (0.06%) al 6 de mayo

de 2020. Dentro de este conjunto de datos, 878,475 (5.1%) tenían un diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico o psoriasis y ocurrieron 962 (0.11%) muertes relacionadas con COVID-19.<sup>13</sup>

Las enfermedades autoinflamatorias afectan predominantemente a las vías de inmunidad innatas, COVID-19 se ha asociado con la activación de la inmunidad innata a través de receptores tipo Toll (TLR), principalmente TLR-3, 4, 7 y 8. Se ha demostrado que la activación del complemento en COVID-19 activa las plaquetas y las trampas extracelulares de neutrófilos (TNE). Tales reacciones pueden transformarse en autoinmunidad.<sup>14</sup>

En pacientes con COVID-19, las citocinas y quimiocinas proinflamatorias, incluidas la interleucina IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, CXCL10 y CCL2, aumentaron significativamente y se ha demostrado que los niveles de expresión de algunas de estas citocinas, como IL-1, IL-6, IL-10 e IL-18, se asocian con la gravedad de la enfermedad.

De manera similar a las enfermedades autoinmunes, los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) también participan en la patogénesis de COVID-19 y están relacionados con el resultado de la enfermedad. Chen y col. revelaron que los niveles séricos de S100A8 / A9 y HMGB1 aumentaron significativamente en pacientes con COVID-19 grave y que la elevación significativa de los dos DAMP se asoció con una mayor mortalidad. La activación y la infiltración de células inmunitarias participan en la patogenia de la lesión de órganos en pacientes con COVID-19. Se señala que los mastocitos activados por SARS-CoV-2 pueden liberar histamina para aumentar los niveles de IL-1 para iniciar una tormenta de citocinas y agravar la lesión pulmonar.<sup>15</sup>

## **INFECCIONES Y ENFERMEDADES REUMATICAS**

En general, se considera que los pacientes con enfermedades reumáticas son más propensos a infecciones bacterianas y a ciertas infecciones virales, como el virus del herpes zóster.

En la artritis reumatoide (AR), cada incremento de 0.6 puntos en la puntuación de la actividad de la enfermedad (DAS) condujo a un aumento del 25% en las admisiones hospitalarias y al 4% en el aumento de infecciones ambulatorias en un registro estadounidense de más de 16000 pacientes.

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por la existencia de autoanticuerpos y reacciones inflamatorias perpetuadas debido a la pérdida de tolerancia inmunitaria y al sistema inmunológico desregulado, lo que da lugar a daños y disfunciones en los órganos diana. <sup>16</sup>

## **TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS Y COVID-19**

En el ámbito de los tratamientos utilizados para los pacientes con enfermedades reumatológicas, existe un amplio rubro como son los glucocorticoides, los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), terapias biológicas, los cuales han sido estudiados en gran variedad de ensayos en relación a su uso y riesgo de complicaciones, así como su uso en el tratamiento de infección por SARS CoV-2.<sup>17</sup>

Los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades biológicas más comúnmente utilizados (bDMARD), es decir, los agentes anti-TNF (infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab) aumentan el riesgo de infecciones bacterianas graves, mientras que se evidencia de que también puede aumentar el riesgo de infección por influenza. La inmunidad humoral puede verse más afectada por algunos fármacos (como el anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab) que, por otras terapias dirigidas contra las citocinas, como anti-IL-23, IL-4 / IL-13 o -IL 17A, que no se han asociado con un aumento significativo del riesgo de infecciones virales.

Los fármacos inhibidores de JAK, se dirigen a JAK1 y JAK3, afectando la función de varias citocinas que participan en las respuestas antivirales (incluidos los interferones de tipo I, IL-2, IL-15, IL-21 e IFN $\gamma$ ) y teóricamente podría inhibir el aclaramiento viral.<sup>17</sup>

Los datos in vitro sugieren que los antipalúdicos, incluida la hidroxiclороquina (HCQ), podrían atenuar la virulencia del SARS-CoV-2, al reducir el pH endosómico y posiblemente afectar la edición postranscripcional de la enzima convertidora de angiotensina 2, el receptor del virus en las células diana.<sup>18</sup>

Los datos actualmente disponibles no implican un riesgo notablemente mayor de infección en pacientes con enfermedad reumatológica, con o sin tratamiento con FARME en general, aunque se han informado diferencias en las enfermedades individuales. Pablos et al. Investigó la prevalencia de COVID-19 en siete hospitales españoles que prestan atención médica a una población de 2.9 millones de pacientes, y encontró una prevalencia de la infección en artritis reumatoide y artritis psoriásica comparable a la de la población general (0.58%); por el contrario, los pacientes con espondiloartritis (SpA) tuvieron una mayor prevalencia.

Para abordar esta necesidad, la Global Rheumatology Alliance ha establecido un registro de pacientes con Enfermedad reumatológica (RMD) con infección por COVID-19 (<https://rheum-covid.org/>). El registro también ha proporcionado datos preliminares sobre 80 pacientes con LES con COVID-19 y el uso de Hidroxiclороquina (HCQ). El 64% de los pacientes con LES estaban tomando antipalúdicos antes de la infección por el SARS CoV-2 y la frecuencia de ingreso al hospital no difirió entre los usuarios de HCQ y los no usuarios.<sup>16</sup>

Corral et al en su estudio retrospectivo observacional encontraron que los fármacos anti-TNF no conllevan ningún riesgo adicional de infección, mientras que los pacientes que reciben tratamiento con rituximab tienen una tasa marcadamente más alta de hospitalización y muerte por COVID-19.<sup>19</sup>

En el estudio de Giuseppe et al mostraron que la monoterapia con FARME en particular la terapia anti-TNF, podría ser protector contra COVID-19 severo. Este hallazgo fue consistente con el registro C19-GRA que informó que la tasa de hospitalización de pacientes con enfermedades reumáticas tratados con combinación de FARME y biológicos fue del 55% y 36%, respectivamente, mientras que aquellos con monoterapia tuvieron una tasa de hospitalización más baja (29%).<sup>20</sup>

Un análisis preliminar de los primeros 600 casos en el Registro COVID-19 de la Global Rheumatology Alliance recomendó que los glucocorticoides se continúen o se inicien cuando estén clínicamente indicados, utilizando la dosis efectiva más baja para controlar la enfermedad subyacente. Dado que las estrategias de dosificación basadas en el peso (calculadas en mg / kg) son las más apropiadas para los pacientes pediátricos, el grupo de trabajo concluyó que la definición de una dosis específica (p. Ej., Menor o igual a 10 mg de prednisona) no podría aplicarse directamente a la población pediátrica.<sup>21</sup>

### **SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAAF) Y COVID-19**

La naturaleza trombogénica de COVID-19 es compartida por las enfermedades reumáticas, lo que debería impulsar una mayor atención sobre los problemas de coagulación asociados con la enfermedad reumática, como el SAAF.<sup>22</sup>

Los anticuerpos antifosfolípidos que se encuentran en COVID-19 son un signo de autoinmunidad. En cohortes de COVID-19 grave, se demostró que casi la mitad tenía al menos un antifosfolípido. Al menos el 30% están por encima de los límites estrictos (> 40 UI) requeridos en los criterios de clasificación para el síndrome antifosfolípido (SAAF).

El anticoagulante lúpico (AL) estuvo presente en el 45% de una cohorte francesa de 56 pacientes con COVID-19 sin patología subyacente. En este grupo, el 10% también dio positivo en anticardiolipina (aCL) o anti-beta2glicoproteína1 (ab2gp1).

Datos adicionales de Londres corroboran la mayor prevalencia de AL en pacientes con COVID-19. En 216 muestras de pacientes con COVID 19 examinados para detectar anomalías de la coagulación en 24 h, se encontró que 44 tenían un tiempo de tromboplastina prolongado, y el 91% de los investigados adicionalmente mostraron un AL positivo, a menudo asociado con niveles reducidos de factor XII. Además, en una población de pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el 87% de los pacientes evaluados tuvieron un AL positivo.<sup>22</sup>

## **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y COVID-19**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por inflamación sistémica y daño tisular. La enfermedad es una interacción entre el sistema inmunológico, las hormonas y el medio ambiente, así como la susceptibilidad genética.

Existe un aumento de la autorreactividad de las células T colaboradoras, células T citotóxicas, diferenciación de células B y producción de autoanticuerpos en LES. Esto conduce a un deterioro en la producción de interferón gamma, IL-1, IL-2 y TNF alfa, comprometiendo un tipo de respuesta Th1, que es, en general, más eficaz que una respuesta Th2 contra infecciones virales. El cambio en la producción de citocinas con el cambio de Th1 a Th2 y esto podría ser una posible explicación en COVID-19 que conduce a la aparición de fenómenos autoinmunitarios.<sup>23</sup>

La desregulación epigenética de los genes regulados por el interferón y ECA-2 podría sugerir un aumento de la susceptibilidad y gravedad de COVID-19 en pacientes con lupus. Si bien la mayoría de los estudios epigenéticos sobre el lupus se han realizado en células T, existe evidencia que sugiere niveles reducidos de metilación del ADN en múltiples tipos de células en esta enfermedad.<sup>23</sup>

Juntos, estos datos apoyan que la expresión de ECA-2 está regulada por la metilación del ADN y que un defecto de metilación en el lupus se extiende a las secuencias reguladoras en el gen ECA-2, lo que podría resultar en una sobreexpresión de ECA-2 en pacientes con lupus.

La producción de interferón inducida por infecciones virales, incluido el SARS CoV-2, se vea complicada por una respuesta inmune exagerada en pacientes con LES.<sup>23</sup>

Las manifestaciones pulmonares son frecuentes en el LES, siendo el derrame pleural el más frecuente, afectando casi 50% de los pacientes durante su vida. Por otro lado, en COVID-19, los derrames pleurales son infrecuentes, se observan aproximadamente en el 2% de los pacientes.

El derrame pericárdico es común en el LES, que se encuentra en el 10 al 54% de los pacientes, aunque es poco común en COVID-19, el taponamiento cardíaco es poco común, pero se ha informado en ambas condiciones.<sup>24</sup>

Estos pacientes pueden tener trombos venosos y arteriales, más comúnmente trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores e ictus isquémicos. Esto podría ser a través de la formación directa de trombos o la activación de células endoteliales, plaquetas y otras células que activan la cascada de coagulación.<sup>24</sup>

## **AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON COVID-19**

Pascolini y col. determinó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y anticuerpos antifosfolípidos (APL) en 33 pacientes consecutivos con COVID-19. Los resultados mostraron que el 45% de los pacientes eran positivos para al menos un autoanticuerpo y los pacientes con autoanticuerpos positivos tendían a tener un peor pronóstico y una frecuencia respiratoria significativamente mayor al ingreso. La tasa positiva para ANA fue 33%, la tasa positiva para anticuerpos anticardiolipina (IgG y / o IgM) fue 24% y tres pacientes dieron positivo para anticuerpos antib2-glicoproteína-I (IgG y / o IgM) (9%). Sin embargo, ANCA fue negativo en todos los pacientes. La coagulopatía es una complicación potencialmente mortal de la infección por SARS CoV-2.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con COVID-19 tienen al menos un anticuerpo contra un antígeno nuclear. La mayoría de estos son detectables con títulos bajos sin una alta especificidad.<sup>4</sup>

## **DESARROLLO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES DESPUÉS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2**

Debido a que la infección por SARS-CoV-2 puede romper la tolerancia inmune y desencadenar respuestas autoinmunes, también es probable que induzca autoinmunidad clínica. Muchos informes han confirmado el desarrollo de enfermedades autoinmunes después de la infección por SARS-CoV-2 también puede provocar brotes de enfermedades reumáticas preexistentes.<sup>14</sup>

Se ha informado que el síndrome de crioaglutininas (CAS) y la anemia hemolítica autoinmune son una complicación de COVID-19. Mientras tanto, el síndrome de Guillain-Barre (GBS) también está emergiendo como una enfermedad autoinmune que puede ocurrir en pacientes con COVID-19.

En la mayoría de los casos de GBS asociado con COVID-19, los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 no pueden detectarse en el líquido cefalorraquídeo (LCR); sin embargo, Gigli et al. informó de un caso de SGB con una prueba positiva para los anticuerpos del SARS-CoV-2 en el LCR.<sup>15</sup>

Mientras que las artralgias y mialgias pueden ser uno de los síntomas de COVID-19, los datos sobre la incidencia de artritis después de COVID-19 aún no se han publicado. En un estudio coreano de 24,117 pacientes con Artritis reumatoide recién diagnosticados, se informó un mayor riesgo de desarrollar artritis reumatoide después de una infección por otros coronavirus o influenza. Para un

aumento del 1% de los pacientes infectados por coronavirus, se observó un aumento del 9,2% en la incidencia de AR en los meses siguientes, especialmente en mujeres y pacientes mayores.<sup>16</sup>

### **SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS)**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a esta nueva entidad con el nombre de síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID. Esta definición primaria de caso aplica para niños y adolescentes de cero a 19 años de edad que cumplan con los criterios de fiebre mayor de 3 días, y dos de los siguientes:

- Conjuntivitis bilateral no supurativa o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión arterial o choque.
- Hallazgos de disfunción miocárdica, pericárdica, valvular o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o aumento de troponina/NT-pro BNP).
- Evidencia de coagulopatía (por TP, TPT, elevación de dímero D).
- Manifestaciones gastrointestinales agudas (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- Elevación de marcadores de inflamación como velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína C-reactiva (PCR), o procalcitonina.
- Ausencia de otra causa de inflamación como sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
  - Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva), o contacto probable con pacientes con COVID-19.<sup>25</sup>

Los síntomas de PIMS son diversos e inespecíficos. Incluyen fiebre persistente, afectación mucocutánea (manos y edema de pies, conjuntivitis, labios rojos edematizados y agrietados, erupción), disfunción cardíaca (miocarditis, anomalías eléctricas, disfunción valvular, shock, aneurismas coronarios o dilatación), síntomas gastrointestinales y linfadenopatía.

En el estudio de Feldstein et al. con 186 pacientes reportados, los dos órganos principales involucrados fueron el sistema gastrointestinal en 171 pacientes (92%) y el cardiovascular en 149 (80%). Los otros tres órganos principales involucrados fueron el sistema hematológico en 142 (76%) pacientes, síntomas mucocutáneos 137 (74%), 6 tenían diarrea y cinco hipotensión.

La disfunción cardíaca incluye dilatación de arterias coronarias o aneurismas, miocarditis, disfunción del ventrículo izquierdo, derrame pericárdico e incluso shock.<sup>26</sup>

Existe una elevación de marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR). Especialmente PCR con valores entre 20 mg / L y hasta 200 mg / dl.

Otros hallazgos comunes incluyen linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia, hiponatremia o hipoalbuminemia. Los niveles de citocinas inflamatorias también están elevados. La interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) o la IL10 suelen estar elevados.

No se requiere evidencia biológica SARS-CoV-2 para definir PIMS. La mayoría de los pacientes tienen pruebas de PCR negativas para el SARS-CoV-2, pero la mayoría tiene serología positiva. De 99 pacientes estadounidenses con PIMS, Dufort y sus colegas informaron una positividad de PCR en 50/98 pacientes (51%) y una serología positiva en 76/77 pacientes (99%).<sup>26</sup>

Como se reconoció por primera vez como un síndrome estrechamente relacionado con enfermedad de Kawasaki (EK), el PIMS se trató como EK. La mayoría de los pacientes recibieron IgIV como tratamiento de primera línea, ya sea 2 gr / kg una vez o 1 gr / kg dos veces en las primeras 24 h, dependiendo de la sobrecarga de líquidos y la función renal. A menudo se administraba una segunda dosis si persistía un estado inflamatorio, aún en la hipótesis de un síndrome relacionado con EK.

Los corticosteroides se recomiendan en el estado hiperinflamatorio relacionado con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y se han utilizado en pacientes con COVID-19 grave con neumonía grave. Los corticosteroides se usan ampliamente en afecciones inflamatorias. Como los PIMS tienen características notablemente similares a los síndromes de tormentas de citocinas, se han propuesto tratamientos utilizados en estas condiciones.<sup>26</sup>

## JUSTIFICACIÓN

El 31 de diciembre de 2019, en Wuhan, China, se presentaron los primeros casos de infección respiratoria aguda asociada a un nuevo coronavirus denominado SARS COV2, el cual, desde el 7 enero de 2020, se estableció como causante de la enfermedad por COVID-19, la cual acorde al informe técnico diario en México de la Secretaria de Salud, ha sido responsable desde el primer caso en México reportado en febrero de 2020 hasta junio de 2021, a nivel mundial de 180,817,269 casos confirmados (325,138 casos nuevos) y 3,923,238 defunciones (6,467 nuevas defunciones) con una tasa de letalidad global del 2.2%, una tasa de incidencia de casos acumulados en México de 1944.2 por cada 100,000 habitantes, afectando a gran parte de los grupos etarios.

En la edad pediátrica, se reportó una incidencia alrededor de 2.4%, en gran parte de estos pacientes con menores complicaciones y menor necesidad de hospitalización, sin embargo esta pequeña proporción puede llegar a desarrollar insuficiencia respiratoria grave o enfermedad crítica-grave, dentro de este grupo etario se encuentran pacientes con características de inmunosupresión o enfermedades reumatológicas por lo que es de suma importancia determinar la frecuencia de enfermedad reumática e infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento en el Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades reumatológicas (ER) en la edad pediátrica, pueden afectar tanto al sistema musculoesquelético como a los diferentes órganos y sistemas, constituyendo un amplio espectro, dentro de las cuales se engloban enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis idiopática juvenil, espondiloartropatías, conectivopatías (como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis juvenil, esclerodermia, enfermedad mixta de tejido conectivo), vasculitis (de grandes vasos, de pequeño vaso; granulomatosas o no granulomatosas, vasculitis leucocitoclásticas) así como enfermedades autoinflamatorias, en el contexto epidemiológico de infección por SARS CoV2 es importante determinar la frecuencia de enfermedad reumática e infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos y las manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete y el tratamiento empleado de estos pacientes debido a la población que se trata en esta unidad por ser un hospital de referencia nacional.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de enfermedad reumática e infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos y las manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedad reumática que requirieron hospitalización en el Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza?

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas, de laboratorio y de gabinete en pacientes pediátricos con enfermedad reumática que cursaron con infección por SARS-CoV-2 y que requirieron hospitalización en el Centro Médico Nacional la Raza en el periodo de marzo de 2020 a agosto de 2021.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la enfermedad reumatológica más frecuente en pacientes que cursaron con infección por SARS CoV-2.
- Identificar las complicaciones clínicas presentadas en pacientes con enfermedad reumática que cursaron con infección por SARS CoV-2.
- Mencionar los hallazgos radiográficos más frecuentes identificados en pacientes con enfermedad reumática que cursaron con infección por SARS CoV-2.
- Describir el curso clínico de infección por SARS CoV-2 en pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica.
- Identificar los tratamientos utilizados para la enfermedad de base previos a la infección por SARS CoV-2.
- Analizar los tratamientos utilizados para la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad reumática.
- Analizar las alteraciones bioquímicas más frecuentes identificados en pacientes con enfermedad reumática que cursaron con infección por SARS CoV-2.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo estudio: diseño y características**

Descriptivo, retrospectivo, observacional.

### **Lugar**

Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional la Raza, Hospital General Gaudencio González Garza.

### **Tiempo**

Se realizó este trabajo (incluida revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, revisión y aprobación del comité, recolección de datos, análisis estadístico, conclusiones y entrega de tesis finalizada) en el período de marzo de 2021 a enero de 2022).

### **Población/universo de trabajo**

Expedientes clínicos de pacientes menores de 18 años de edad, de ambos géneros, que cuenten con diagnóstico de enfermedad reumatológica e infección por SARS-CoV-2, que requirieron ingreso hospitalario, en el Centro Médico Nacional la Raza de Marzo de 2020 a Agosto de 2021.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes en edad pediátrica que cumplan con los criterios para una enfermedad reumatológica.
- Pacientes con enfermedad reumática y diagnóstico de infección por SARS CoV-2 que requirieron hospitalización durante el transcurso de la enfermedad.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico completo ingresados en el período de marzo de 2020 a agosto de 2021 en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza.

## **B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con enfermedad reumática que presenten infección o patología pulmonar de etiología bacteriana, micótica previa al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.
- Pacientes con enfermedad reumatológica que cursen con infección por Influenza.

## **C. CRITERIO DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo a su ingreso a hospitalización.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No probabilístico y por conveniencia

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

| Variable                                       | Definición teórica   | Definición operacional  | Escala                | Según su naturaleza | Según el nivel de medición   |
|--|--|---|-----------------------|---------------------|--|
| <b>Sexo</b>                                    | Género al que pertenece la población estudiada   | Definido por las características fenotípicas del paciente.  | Femenino<br>Masculino | Cualitativa         | Nominal<br>Dicotómica  |
| <b>Edad</b>                                    | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha que se mide   | Lapso de tiempo desde el nacimiento hasta la edad al inicio de sintomatología definido en números enteros     | Años                  | Cuantitativa        | Continua   |
| <b>Diagnóstico de Enfermedad Reumatológica</b> | Condición médica que afecta tejido conectivo, ligamentos, tendones, cartílagos, o al sistema inmunitario<br><b>1.-Lupus eritematoso sistémico:</b> Enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, caracterizada por afectación de múltiples órganos y sistemas y por la presencia de anticuerpos antinucleares<br><b>2.- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos:</b> Entidad que se caracteriza por el desarrollo de eventos trombóticos con | Se obtendrá del expediente clínico los diagnósticos de enfermedad reumatológica establecidos de cada paciente | SI<br>NO              | Cualitativa         | Nominal<br>Politómica<br><b>1.-Lupus eritematoso sistémico</b><br><b>2.- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos</b><br><b>3.-Artritis idiopática juvenil (AIJ)</b><br><b>4.-Púrpura vascular</b> |

|  |   |   |                  |                    |  |
|--|---|---|------------------|--------------------|--|
|  | <p>la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos.</p> <p><b>3.-Artritis idiopática juvenil (AIJ):</b><br/>Grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por una artritis de origen desconocido de comienzo antes de los 16 años y con diferentes formas de presentación, síntomas clínicos</p> <p><b>4.-Púrpura vascular:</b><br/>Vasculitis mediada por IgA de los pequeños vasos, se caracteriza por una púrpura palpable, artritis o artralgias, dolor abdominal o hemorragia gastrointestinal y nefritis</p> |   |                  |                    |  |
| <p><b>Tratamiento actual de enfermedad reumatológica utilizado previamente a infección por SARS-Cov2</b></p> | <p>Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal.</p> <p><b>a)Esteroides:</b><br/>Fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresor</p>   | <p>Se obtendrá del expediente clínico, los datos del manejo farmacológico de enfermedad reumatológica</p> | <p>SI<br/>NO</p> | <p>Cualitativa</p> | <p>Nominal<br/>Politómica</p> <p><b>1.- Prednisona</b><br/><b>2.-Metilprednisolona</b><br/><b>3.-Metotrexato</b><br/><b>4.-Azatioprina</b><br/><b>5.-Ciclofosfamida</b><br/><b>6.-Micofenolato de mofetilo</b><br/><b>7.Leflunomida</b><br/><b>8.-Ciclosporina</b><br/><b>9.-Rituximab</b><br/><b>10.-Tocilizumab</b><br/><b>11.-Adalimumab</b><br/><b>12.Etarnecept</b></p> |

|  |   |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|
|  | <p>es derivados del cortisol o hidrocortisona</p> <p><b>1.- Prednisona:</b><br/>Glucocorticoide con acción antiinflamatoria y/o inmunosupresora, se absorbe a través de la membrana del tracto gastrointestinal después de la administración</p> <p><b>2.- Metilprednisolona</b><br/>glucocorticoide sintético con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora</p> <p><b>b) Inmunosupresores:</b> Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico ya sea producido por un antígeno externo o interno.</p> <p><b>1.- Metotrexato:</b><br/>análogo de los folatos. Compite con el ácido folínico y con el folato sérico para penetrar en la célula</p> <p><b>2.-Azatioprina:</b><br/>Inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6-mercaptopurina</p> |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <p><b>3.-<br/>Ciclofosfamida</b><br/>: Altera los mecanismos fundamentales del crecimiento celular en cualquier fase del ciclo celular</p> <p><b>4.-<br/>Micofenolato de mofetilo:</b><br/>Agente inmunosupresor del ácido micofenólico, potente inhibidor, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa ; inhibe, la síntesis de novo del nucleótido guanosina no incorporándose al ADN.</p> <p><b>5.-<br/>Leflunomida:</b><br/>Agente antirreumático con propiedades antiproliferativas</p> <p><b>6.-Cloroquina:</b><br/>antipalúdico con acción inmunomoduladora, antiinflamatoria, antiproliferativa y fotoprotectora</p> <p><b>7.-<br/>Ciclosporina:</b><br/>polipéptido cíclico, lipofílico, producido por el hongo Beauveria nivea, que bloquea las vías de transducción</p> |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <p>intracelular<br/>esenciales para<br/>los linfocitos, al<br/>inhibir la<br/>actividad de la<br/>fosfatasa de la<br/>calcineurina</p> <p><b>c)Terapia<br/>biológica:</b><br/>Agentes<br/>biológicos<br/>dirigidos a<br/>bloquear el sitio<br/>de acción de las<br/>citoquinas<br/>consideradas<br/>blanco en el<br/>mecanismo<br/>inflamatorio</p> <p><b>1.-Rituximab:</b><br/>Anticuerpo<br/>monoclonal<br/>quimérico<br/>murino/humano,<br/>que se une<br/>específicament<br/>e con el<br/>antígeno de<br/>membrana<br/>CD20</p> <p><b>2.-<br/>Tocilizumab:</b><br/>anticuerpo<br/>monoclonal<br/>humanizado<br/>dirigido contra<br/>el receptor de la<br/>IL-6</p> <p><b>3.-<br/>Adalimumab:</b><br/>anticuerpo<br/>monoclonal<br/>recombinante<br/>humano frente<br/>al factor de<br/>necrosis<br/>tumoral alfa</p> <p><b>4.-Etarnecept:</b><br/>Proteína<br/>humana<br/>compuesta por<br/>el receptor p75<br/>del factor de<br/>necrosis<br/>tumoral y la<br/>porción Fc de la</p> |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |  |   |                             |              |   |
|--|--|---|-----------------------------|--------------|---|
|  | IgG1 humana  |   |                             |              |   |
| <b>Dosis de tratamiento actual de enfermedad reumatológica utilizado previamente a infección por SARS-Cov2</b>                     | Cantidad de medicamento que contiene la medida exacta de principio activo para que éste sea eficaz, efectivo y seguro para el paciente   | Se obtendrán del expediente clínico las dosis de tratamiento de enfermedad reumatológica registradas en la evaluación inicial                       | Miligramos                  | Cuantitativa | Continua  |
| <b>Tiempo de uso de tratamiento farmacológico para la enfermedad reumatológica utilizado previamente a infección por SARS-Cov2</b> | Período transcurrido desde el inicio del uso del tratamiento farmacológico recibido hasta la actualidad.   | Se obtendrá del expediente clínico el período transcurrido de uso de tratamiento farmacológico para la enfermedad reumatológica expresado en meses. | Meses                       | Cuantitativa | Continua  |
| <b>Manifestaciones clínicas en infección por SARS-CoV-2</b>  | Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo, indicativo de una enfermedad. Signo, es la anomalía perceptible por el observador<br><br><b>1)Tos:</b><br>Movimiento sonoro del aparato respiratorio producida por la irritación de las vías respiratorias o para mantener el aire de los pulmones limpio de sustancias extrañas<br><b>2)Fiebre:</b><br>Aumento temporal en la | Se obtendrán del expediente clínico las manifestaciones clínicas reportadas al inicio de la enfermedad  | 1.- Presente<br>2.- Ausente | Cualitativa  | Nominal Politémica<br><br><b>1)Tos</b><br><b>2)Fiebre</b><br><b>3)Disnea</b><br><b>4) Cefalea</b><br><b>5) Odinofagia</b><br><b>6) Dolor abdominal</b><br><b>7) Rinorrea</b><br><b>8) Mialgias</b><br><b>9) Artralgias.</b><br><b>10)Polipnea</b><br><b>11)Cianosis</b><br><b>12) Dolor torácico</b><br><b>13)Vómito</b><br><b>14) Anosmia</b><br><b>15)Disgeusia</b><br><b>16) Coriza</b><br><b>17)Conjuntivitis</b><br><b>18)Ataque al estado general</b> |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <p>temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento</p> <p><b>3)Disnea:</b><br/>Sensación subjetiva de falta de aire o de dificultad respiratoria</p> <p><b>4) Cefalea:</b><br/>Dolor paroxístico de breve duración (1-2 horas) en las regiones orbitaria y nasal, que se acompaña de rinorrea u otras alteraciones vegetativas en la zona.</p> <p><b>5) Odinofagia:</b><br/>Deglución dolorosa.</p> <p><b>6) Dolor abdominal:</b><br/>dolor agudo o crónico localizado o difuso en la cavidad abdominal.</p> <p><b>7) Rinorrea:</b><br/>Descarga de una secreción mucosa, serosa o purulenta por las narinas o por las coanas</p> <p><b>8) Mialgias:</b><br/>dolores o molestias que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo.</p> <p><b>9) Artralgias:</b><br/>Dolor articular acompañado o no de alteración de los tejidos.</p> <p><b>10)Polipnea:</b></p> |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <p>Aumento de la frecuencia respiratoria</p> <p><b>11)Cianosis:</b><br/>Coloración azulada de la piel y las mucosas, debida a una mayor proporción de sangre reducida</p> <p><b>12) Dolor torácico:</b><br/>Sensación álgida localizada en la zona situada entre el diafragma y la fosa supraclavicular.</p> <p><b>13)Vómito:</b><br/>expulsión violenta del contenido del estómago a través de la boca</p> <p><b>14) Anosmia:</b> Pérdida o disminución del sentido del olfato.</p> <p><b>15)Disgeusia:</b><br/>Alteración del sentido del gusto</p> <p><b>16) Coriza:</b><br/>Inflamación aguda de la mucosa nasal de origen viral, habitualmente complicada por una sobreinfección bacteriana.</p> <p><b>17)Conjuntivitis:</b> inflamación de la conjuntiva bulbar y tarsal por la acción de agentes infecciosos,</p> |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

|   |  |  |                    |             |   |
|---|--|--|--------------------|-------------|---|
|   | alérgicos, tóxicos o mecánicos<br><b>18)Ataque al estado general:</b> El paciente puede cursar con anorexia, astenia, pérdida de peso  |  |                    |             |   |
| <b>Enfermedad reumatológica activa o inactiva al momento de diagnóstico de infección por SARS-CoV-2</b> | Acorde a los criterios de remisión y control de la enfermedad se englobarán las características de actividad de la enfermedad<br><br><b>1.-Lupus eritematoso sistémico:</b><br>Pacientes con remisión serológica, con niveles normales de complemento y anticuerpos anti DNA, sin actividad clínica, o bien con una puntuación de SLEDAI leve<br><b>2. Síndrome de anticuerpos Antifosfolípido s:</b> Pacientes que no presentes datos de trombosis, alteraciones hematológicas al momento del diagnóstico de la infección<br><b>3.- Artritis idiopática juvenil:</b> El Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) | En base a las características clínicas y de laboratorio registradas en el expediente clínico, se clasificara como enfermedad activa o inactiva | Activa<br>Inactiva | Cualitativa | Nominal<br>Politómica<br><br><b>1.- Lupus eritematoso sistémico</b><br><b>2. Síndrome de anticuerpos Antifosfolípido s</b><br><b>3.- Artritis idiopática juvenil</b><br><b>4.- Púrpura Vascular</b> |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <p>es una herramienta, diseñada para medir el grado de actividad de la enfermedad en un momento determinado. Se obtiene de la suma de cuatro componentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Número de articulaciones activas,</li> <li>Evaluación global de la enfermedad por parte del médico,</li> <li>Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y su familia,</li> <li>Elevación de reactantes de fase aguda.</li> </ul> <p>Incluye la valoración de la proteína C reactiva o de la VSG.</p> <p>Considerando •</p> <p>Enfermedad inactiva: puntuación menor de 1, tanto en AIJ oligoarticular como poliarticular</p> <p><b>4.- Púrpura Vascular:</b></p> <p>Pacientes que al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 no presentes lesiones activas, afección renal como hematuria, proteinuria, o afección</p> |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |   |  |              |             |   |
|--|---|--|--------------|-------------|---|
|  | gastrointestinal como melena, sangrado de tubo digestivo  |  |              |             |   |
| <b>Tratamiento utilizado para infección por SARS COV-2</b> | <p><b>Tratamiento farmacológico:</b><br/>Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal.</p> <p><b>a)Farmacológico</b><br/><b>co</b><br/><b>1.-Antibiotico:</b><br/>Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles<br/><b>2.- Anticoagulante</b><br/>: Fármacos que se utilizan como profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica teniendo como objetivo la disminución en la formación de fibrina a partir de la inhibición previa en la generación de la trombina<br/><b>3.-Antimalricos</b><br/>(hidroxicloroquina): su</p> | Se obtendrá del expediente clínico los registros de tratamientos utilizados durante el curso de la infección por SARS COV2 | 1)Si<br>2)No | Cualitativa | <p>Nominal Politómica</p> <p><b>1.-Antibiótico</b><br/><b>2.- Anticoagulante</b><br/><b>3.-Antimalricos</b><br/><b>4.- Oxígeno en puntas nasales</b><br/><b>5.-Oxigeno suplementario en bolsa mascara reservorio</b><br/><b>6.-Ventilación mecánica</b></p> |

|  |   |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|
|  | <p>mecanismo de acción es ligado a la elevación del pH intracitoplasmático, lo cual altera el ensamblaje de las cadenas <math>\alpha</math> y <math>\beta</math> de las moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad y así estaría interfiriendo con el procesamiento antigénico y por lo tanto disminuyendo el estímulo autoinmune de las células CD4+.</p> <p><b>2)</b><br/> <b>Oxigenoterapia:</b> uso del oxígeno con fines terapéuticos, tiene como objetivo prevenir hipoxemia</p> <p><b>1.-Oxígeno en puntas nasales:</b><br/> Suministro de oxígeno a bajas concentraciones en pacientes con enfermedad aguda o crónica con hipoxemia y dificultad respiratoria leve o recuperación post anestésica</p> <p><b>2.-Oxígeno suplementario en bolsa mascarera reservorio:</b></p> |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|

|                                      |   |   |                |              |   |
|--------------------------------------|---|---|----------------|--------------|---|
|                                      | <p>Dispositivo para administrar altas concentraciones de oxígeno (FiO2 40 a 100%) a pacientes con enfermedad pulmonar aguda o crónica con hipoxemia y dificultad moderada durante el transporte o en situaciones de urgencia</p> <p><b>3.-Ventilación mecánica:</b><br/>Tratamiento de soporte vital, en el que utilizando una máquina que suministra un soporte ventilatorio y oxigenatorio, facilita el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio de los pacientes con insuficiencia respiratoria</p> |   |                |              |   |
| <b>Días de estancia hospitalaria</b> | Los días que los enfermos hayan permanecido en la unidad  | Se verificará en el expediente el total de días de estancia hospitalaria                | Número de días | Cuantitativa | Nominal   |
| <b>Tipo de Egreso hospitalario</b>   | Retiro de un paciente hospitalizado de los servicios de internación del hospital<br><b>1.- Domicilio:</b> Procedimiento técnico administrativo que se efectúan cuando el paciente   | Se obtendrá de la nota de egreso del expediente clínico, el tipo de egreso hospitalario | SI<br>NO       | Cualitativa  | Nominal Dicotómica<br><b>1.- Domicilio</b><br><b>2.-Defunción</b> |

|   |   |  |                                 |                    |  |
|---|---|--|---------------------------------|--------------------|--|
|   | <p>abandona el hospital, en este caso a su domicilio</p> <p><b>2.-Defunción:</b><br/>Muerte o la extinción de la vida de una persona que puede ser causa de una enfermedad o padecimiento</p>   |  |                                 |                    |  |
| <p><b>Hallazgos radiográficos en infección por SARS-COV 2</b></p> | <p>Es toda imagen que se observa durante un examen radiológico y que difiere de la imagen que debería observarse de acuerdo al diagnóstico especificado en la orden médica.</p> <p><b>a)Radiografía de Tórax:</b><br/>primera prueba de imagen en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 por su utilidad, disponibilidad y bajo costo</p> <p><b>1.-Patrón reticular:</b><br/>Distribución bilateral, en campos inferiores</p> <p><b>2.-Opacidades en Vidrio despulido:</b><br/>Opacificación parenquimatosa pulmonar que produce un aumento en la atenuación menor respecto a la</p> | <p>Se obtendrán en base a los reportes de radiología los hallazgos en tomografía y en radiografía de tórax</p> | <p>1)Presente<br/>2)Ausente</p> | <p>Cualitativa</p> | <p>Nominal<br/>Politómica</p> <p><b>1.-Patrón reticular:<br/>2.-Opacidades en Vidrio despulido<br/>3. Consolidación<br/>4.-Patrón empedrado<br/>5.-CORADS 1<br/>6.-CORADS 2<br/>7.-CORADS 3<br/>8.-CORADS 4<br/>9.-CORADS 5<br/>10.-CORADS 6</b></p> |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <p>consolidación, de tal modo que pese al aumento de densidad se siguen diferenciando los vasos pulmonares y las paredes de los bronquios del parénquima afecto.</p> <p><b>3.</b><br/><b>Consolidación:</b> ocupación del espacio aéreo por productos patológicos, aparece como un aumento homogéneo de la atenuación parenquimatosa pulmonar (aumento de densidad) que oculta los márgenes de los vasos y las paredes de las vías respiratorias.</p> <p><b>4.-Patrón empedrado:</b> Engrosamiento de los septos inter e intralobulillares</p> <p><b>B)Tomografía de Tórax:</b> Técnica que aplica rayos X en proyecciones con angulación diferente para obtener información de diferentes secciones pulmonares</p> <p><b>1)CORADS 1:</b> Técnicamente insuficiente para asignar</p> |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

|   |   |   |                      |  |   |
|---|---|---|----------------------|--|---|
|   | <p>una puntuación</p> <p>2) <b>CORADS 2:</b><br/>Normal o patología no infecciosa</p> <p>3) <b>CORADS 3:</b><br/>Típico para otra infección, pero no COVID-19</p> <p>4) <b>CORADS 4:</b><br/>El diagnóstico no se puede excluir, Sospechoso para COVID-19,</p> <p>5) <b>CORADS 5:</b><br/>Típico de COVID-19</p> <p>6) <b>CORADS 6</b><br/>PCR positiva para SARS-CoV-2</p>   |   |                      |  |   |
| <p><b>Alteraciones de laboratorio asociado a infección por SARS-CoV-2</b></p> | <p>Procedimiento médico en el que se analiza una muestra de sangre, orina u otra sustancia del cuerpo.</p> <p><b>a)Leucocitos:</b><br/>células presentes en sangre cuya función es la defensa del organismo frente a las agresiones del medio externo</p> <p><b>Valores normales:</b> de 4 a 10 x 10<sup>9</sup>/L</p> <p><b>Leucopenia:</b><br/>cifras inferiores a 4 x 10<sup>9</sup>/L</p> <p><b>Leucocitosis:</b><br/>cifras superiores a 10-12 x 10<sup>9</sup>/L</p> <p><b>b) Linfocitos:</b><br/>agranulocitos que constituyen del 20 al 25%</p> | <p>Se obtendrán los valores de laboratorio presentados al inicio de la infección por SARS-Cov-2 del registro del expediente clínico</p> | <p>1)Si<br/>2)No</p> |  | <p>Nominal<br/>Politémica</p> <p><b>a)Leucocitos normales</b><br/><b>Leucopenia</b><br/><b>Leucocitosis</b></p> <p><b>b) Linfocitos Normales</b><br/><b>Linfopenia</b><br/><b>Linfocitosis</b></p> <p><b>c)Neutrófilos Normales</b><br/><b>Neutropenia</b><br/><b>Neutrofilia</b></p> <p><b>d)Velocidad de sedimentación globular (VSG)</b><br/><b>normal</b><br/><b>Elevada</b></p> <p><b>e) Proteína C reactiva (PCR)</b><br/><b>normales /l</b><br/><b>Elevada</b></p> <p><b>f) Hemoglobina Normales</b><br/><b>Anemia</b></p> |

|  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|---|
|  | <p>del total de la población de leucocitos circulantes</p> <p><b>Valores Normales:</b><br/>Cifra de 1000-3400 mm<sup>3</sup>.</p> <p><b>Linfopenia:</b><br/>Disminución &lt; 1000/ mm<sup>3</sup>.</p> <p><b>Linfocitosis:</b><br/>Número de linfocitos mayor de 3400 mm<sup>3</sup></p> <p><b>c) Neutrófilos:</b><br/>La función principal es defender al organismo de agentes infecciosos mediante la fagocitosis y destrucción enzimática</p> <p><b>Valores normales:</b> Cifra absoluta de neutrófilos 1500-6900 mm<sup>3</sup></p> <p><b>Neutropenia:</b> Cifra absoluta de neutrófilos inferior a 1500/mm<sup>3</sup></p> <p><b>Neutrofilia:</b> número de neutrófilos excede la cifra de 7,000 por mm<sup>3</sup></p> <p><b>d) Monocitos:</b><br/>Tipo de agranulocitos, perteneciente al sistema fagocítico mononuclear.</p> <p><b>Valores Normales:</b><br/>Cifra absoluta de monocitos</p> |  |  |  | <p>g) <b>Hematocrito</b><br/>Normal<br/>Disminuido</p> <p>h) <b>Plaquetas</b><br/>Normales<br/>Trombocitopenia<br/>Trombocitosis</p> <p>i) <b>Dímero D</b><br/>Normal<br/>Elevado</p> <p>j) <b>Ferritina</b><br/>Normal<br/>Elevada</p> |
|--|--|--|--|--|---|

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  | <p>100-900 mm<sup>3</sup></p> <p><b>Monocitosis:</b><br/>presencia de más de 1000 mm<sup>3</sup></p> <p><b>e) Velocidad de sedimentación globular (VSG)</b><br/>Evalúa la respuesta inflamatoria durante la fase aguda de diversos padecimientos infecciosos y no infecciosos</p> <p><b>Valores normales:</b> 5-10 mm.</p> <p><b>Elevada:</b><br/>Valores mayores de 10mm</p> <p><b>f) Proteína C reactiva (PCR):</b><br/>proteína producida por el hígado. Se envía al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación</p> <p><b>Valores normales:</b> 0-5 mg/l</p> <p><b>Elevada:</b><br/>Valores mayores de 5mg/l</p> <p><b>g)</b></p> <p><b>Hemoglobina (Hb):</b><br/>ferroproteína situada en el interior de los hematíes, encargada del transporte de oxígeno hacia los tejidos</p> <p><b>Valores Normales:</b> Cifra de hemoglobina de valor de referencia de</p> |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

|  |   |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|
|  | <p>12-15 g/dl</p> <p><b>Anemia:</b> Cifra de hemoglobina de valor de referencia menor de 12-15 g/dl</p> <p>h) <b>Hematocrito (Hto):</b> volumen de elementos formes (hematíes) en relación a la cantidad de plasma</p> <p><b>Normal:</b> Valor de referencia de 40 a 54 %</p> <p><b>Disminuido:</b> valor de referencia &lt;40%</p> <p><b>Elevado:</b> Valor de referencia &gt;54%</p> <p>i) <b>Plaquetas:</b> Fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos; desempeñan un papel fundamental en la hemostasia</p> <p><b>Valores normales:</b> 150-400 x 10<sup>9</sup>/L</p> <p><b>Trombocitopenia:</b> 100 x 10<sup>9</sup>/L</p> <p><b>Trombocitosis:</b> 400 x 10<sup>9</sup>/L</p> <p>j) <b>Dímero D:</b> producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos.</p> |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|

|  |   |  |                  |                    |  |
|--|---|--|------------------|--------------------|--|
|  | <p><b>Normal:</b> Valor de corte de referencia 222ng/ml</p> <p><b>Elevado:</b> Valor de corte de referencia &gt;222ng/ml</p> <p>k) <b>Ferritina:</b> Proteína de almacenamiento de hierro intracelular y un marcador de las reservas de hierro</p> <p><b>Normal:</b> Cifra de 15-150ng/ml</p> <p><b>Elevada:</b> Cifra mayor de 150ng/ML</p>  |  |                  |                    |  |
| <p><b>Complicaciones clínicas derivadas de infección por SARS CoV2</b></p> | <p>Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente, que aparece espontáneamente con una relación causal más o menos directa con el diagnóstico o el tratamiento aplicado.</p> <p><b>a) Síndrome de Activación macrofágica:</b><br/>Forma secundaria de linfohistiocitosis hemofagocítica por compartir alteraciones patogénicas que produce una alteración de la citotoxicidad y una incapacidad para la eliminación de</p> | <p>Se obtendrán del expediente clínico, las complicaciones presentadas durante el curso de la infección por SARS-CoV-2</p> | <p>Si<br/>No</p> | <p>Cualitativa</p> | <p>Nominal Dicotómica</p> <p><b>a) Síndrome de Activación macrofágica</b></p> <p><b>2) Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico</b></p> |

|                                    |  |   |                            |             |  |
|------------------------------------|--|---|----------------------------|-------------|--|
|                                    | <p>los antígenos con estimulación mantenida del sistema inmune por el complejo antígeno-anticuerpo, provocando una tormenta de citocinas y una activación mantenida de los macrófagos que infiltrarán múltiples tejidos</p> <p><b>2) Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico:</b><br/>         Persona &lt; 19 años que presenta fiebre, a evidencia de laboratorio de inflamación y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con afectación multisistémica (&gt; 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)</p> |   |                            |             |  |
| Pruebas para detección de COVID-19 | Pruebas de diagnóstico para determinar una infección activa ya sea mediante pruebas moleculares o de antígenos, obtenidas mediante hisopados nasofaríngeos   | Se obtendrán del expediente clínico los resultados de las pruebas utilizadas para el diagnóstico de infección por SARS-CoV2 | 1) Positiva<br>2) Negativa | Cualitativa | Nominal Dicotómica<br><br><b>1.- Prueba rápida</b><br><b>2.- PCR</b> |

|  |   |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|
|  | <p><b>1.-Prueba rápida:</b><br/>Pruebas de detección de antígeno de SARS-CoV-2, son útiles para detectar moléculas específicas de este virus, los cuales están presentes cuando existe una infección activa, menor sensibilidad que la PCR</p> <p><b>2.- PCR:</b><br/>Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) Obtenida de muestra nasofaríngea o de secreciones respiratorias, altamente específica, sensibilidad del 60-95%</p> |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo (media, mediana y porcentajes) frecuencias para variables cuantitativas continuas y medidas de dispersión y tendencia central para las cualitativas, mediante el uso del programa de Excel, así como el uso del programa SPSS.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza, previo registro y aprobación del protocolo por el Comité Local de Investigación en salud.

Del registro de hospitalización pediátrica de esta unidad se identificaron expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica e infección por SARS CoV-2 que requirieron ingreso hospitalario en el período de marzo de 2020 a agosto de 2021 que cumplían los criterios de inclusión posteriormente se realizó una revisión de los expedientes clínicos, registrando los datos en la hoja de recolección de datos.

De la hoja de recolección de datos se obtuvo la información de las manifestaciones clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de los pacientes con diagnóstico de enfermedad reumatológica e infección por SARS CoV2.

Al contar con la base de datos completa se procedió a realizar el análisis estadístico de las variables cuantitativas y cualitativas mediante el programa Excel así como el programa estadístico SPSS.

## **ASPECTOS ÉTICOS CONSIDERADOS**

Para realizar el presente estudio, se consideran las pautas de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de Octubre del 2013; así como también la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III, artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 02 de abril del 2014, en el Título II, Capítulo I, artículos 13, 14, 16 y 17.

Se apega a la Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares, publicada el 5 de julio de 2010 en el Diario Oficial de la Federación, Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos obtenidos de los expedientes clínicos será garantizada mediante la asignación de numerosas claves que solo los investigadores identifiquen, para brindar la seguridad que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

De acuerdo a lo expuesto en el artículo 17 de del Reglamento de la Ley General de Salud en Investigación para la Salud, en materia de investigación para la salud en nuestro país, Capítulo I, título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos donde “Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

- I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se

realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”

Debido a que este protocolo se trata de un estudio retrospectivo y sólo se revisarán expedientes clínicos de pacientes ingresados en el área de pediatría del hospital General Centro Médico Nacional La Raza, no implica riesgo para el paciente por lo que se considera como categoría I. Investigación sin riesgo, manteniéndose la confidencialidad de los pacientes, de acuerdo a la Ley General de Salud, en materia de Investigación para la salud, título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, CAPÍTULO I Disposiciones comunes , artículo 17 por lo que no requiere carta de consentimiento informado

Dentro de los aspectos éticos considerados para este estudio se engloban los siguientes artículos y capítulos:

1º. Los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad; así como en el consentimiento informado.

2º. Los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

3º. Los aspectos señalados en la Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, Capítulo único: desarrollo de acciones que comprende al investigación para la salud (artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación en seres humanos (artículo 100); y sanciones correspondientes que

se hará acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha Ley (artículo 101).

4º. El Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014):

Título segundo, de los aspectos éticos de investigación en seres humanos:

Capítulo I (Disposiciones comunes).

- a. Del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); de las bases conforme a las cuales deberá desarrollarse la investigación realizada en seres humanos (artículo 14); y de la protección de la privacidad del individuo en las investigaciones en seres humanos (artículo 16).

En cuanto a lo relacionado al consentimiento informado, el presente estudio considera lo descrito en los artículos 20, 21, 22 y 24, del mismo reglamento.

Titulo sexto. De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud.

Capitulo único

□ La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal (artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (artículo 116), siendo el quién seleccione a los investigadores asociados (artículo 117), así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118), teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la investigación, de presentar al comité de investigación de la institución de atención a la salud un Informe técnico (artículo 119), pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio (artículo 120).

El presente protocolo se enviará a revisión al CLIS y CEI del Hospital General del Centro Médico Nacional la Raza para su dictaminación y no requiere carta de autorización del director, ya que se realizará en la misma unidad de adscripción

del investigador responsable. La información de los derechohabientes contenida será manejada con confidencialidad y resguardada en las oficinas de la Coordinación de Educación de la Unidad hasta por 5 años con la finalidad de cumplir en las potenciales supervisiones de COFEPRIS y CONBIOETICA.

## **BENEFICIOS**

El presente trabajo cumple con los principios éticos publicado en el reporte de Belmont que se publicó en 1979:

- Beneficiencia (no maleficiencia): Principio que asegura que el estudio de investigación sea pertinente y relevante desde el punto de vista científico
- Justicia: todos los sujetos tienen la misma oportunidad de ser seleccionados para el estudio, independientemente de su sexo, raza, religión, nivel educativo o económico.

Los beneficios en este trabajo son realizar el primer informe de frecuencia de enfermedad reumatológica e infección por SARS CoV-2, así como las manifestaciones clínicas, de laboratorio y gabinete en pacientes pediátricos realizada en el Hospital General Centro Médico Nacional la Raza,

## **CONFIDENCIALIDAD Y CONFLICTO DE INTERES.**

El investigador y colaborador declaran no tener ningún conflicto de interés en la investigación

Fueron contempladas también para la elaboración de este estudio las siguientes normas:

- NOM 004-SSA-I del expediente clínico.
- Las normas del consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1993, Ginebra, Suiza.

El protocolo se registrará para su aprobación por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

## **RECURSOS**

### **Recursos humanos**

El presente trabajo de investigación se desarrollará con recursos humanos proporcionados por parte de los investigadores, cuya función tendrá lugar en el desarrollo del procedimiento durante la duración del estudio y hasta concluir los análisis estadísticos del mismo.

Formarán parte del personal del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza; adscrito al servicio de reumatología pediátrica.

### **Recursos materiales**

Los recursos físicos primarios estarán dados por el Instituto Mexicano del Seguro Social, las áreas clínicas, administrativas y espacios físicos del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza que están destinados a la difusión, reunión almacenamiento y distribución de materiales bibliográficos, así como de documentos de recolección utilizados durante el tiempo del estudio.

### **Recursos financieros**

No requiere de apoyo financiero.

### **Factibilidad**

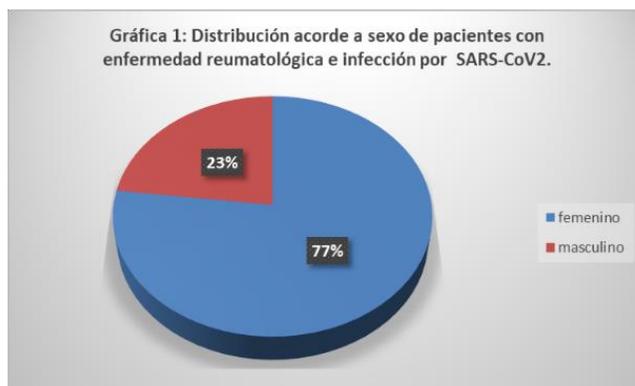
Se cuenta con la factibilidad en la institución para realizar este estudio ya que se cuenta con un archivo clínico donde se cuenta con los expedientes clínicos, los cuales se requiere para la revisión y análisis de estos.

### **Experiencia del grupo**

El servicio de reumatología pediátrica tiene más de 20 años de experiencia en el manejo y seguimiento de pacientes con enfermedades reumáticas.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se incluyeron un total de 13 pacientes con enfermedad reumática e infección concomitante con SARS CoV 2, que requirieron ingreso hospitalario, el 77% fueron femeninos y 23% masculinos. **(Gráfica 1)**

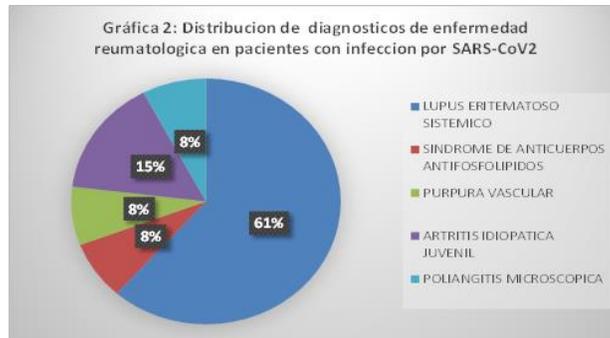


La edad promedio de los pacientes fue de 11.38 años, con una edad máxima de 15 años y una mínima de 4 años, siendo entre 11-15 años (61%) el grupo de edad más afectado. **(Tabla 1)**

Tabla 1: Distribución de grupos de edad en pacientes que requirieron ingreso hospitalario por infección por COVID-19 y enfermedad reumatológica

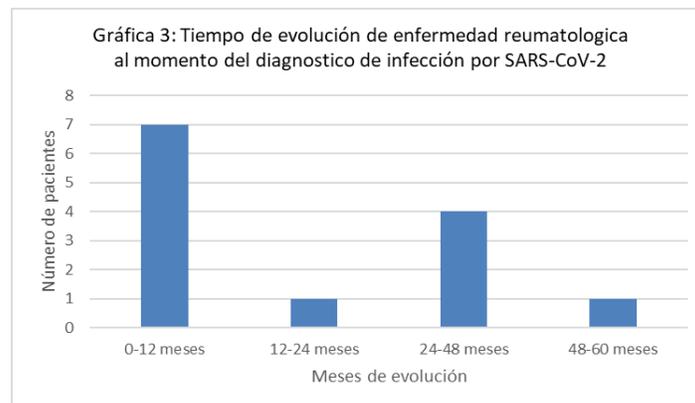
| GRUPOS DE EDAD | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|----------------|------------|------------|
| 1-5 AÑOS       | 1          | 7.60%      |
| 6-10 AÑOS      | 4          | 30.70%     |
| 11-15 AÑOS     | 8          | 61.50%     |

Respecto al diagnóstico reumatológico, el 61% (8 pacientes) tenían diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, el 15% (2 pacientes) artritis idiopática juvenil y 1 paciente (8%) purpura vascular, poliangitis microscópica y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos respectivamente. **(Gráfica 2)**

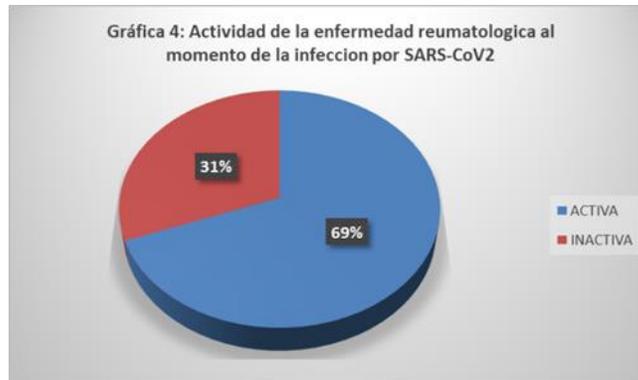


El 38% de los pacientes tenía alguna comorbilidad, dentro de las cuales se encontraron; miastenia gravis, hipotiroidismo, epilepsia, inmunodeficiencia primaria, así como hipertensión arterial en 3 pacientes (23%).

El tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica al momento de la infección por SARS CoV-2, fue en promedio de 22 meses (1 – 60 meses); 5 pacientes tenían un diagnóstico reciente (1 mes o menos) de patología reumática al momento de la infección por COVID-19 (**Gráfica 3**)

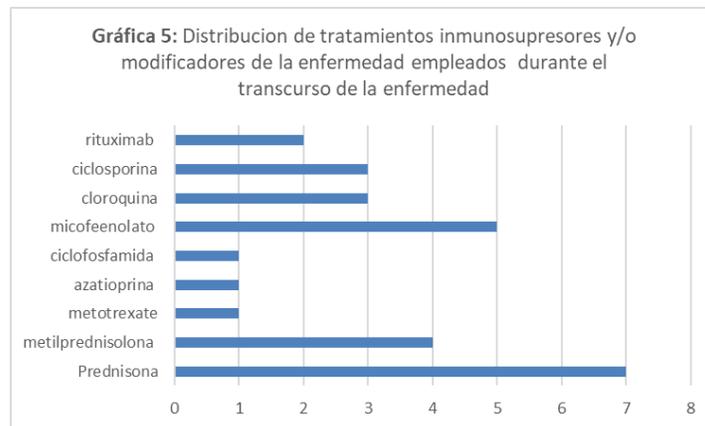


Respecto a la actividad de la enfermedad el 69% (9 pacientes) se encontraban activos al momento de diagnóstico de infección por SARS CoV-2. (**Gráfica 4**)



En relación con los tratamientos utilizados tanto esteroides, inmunosupresores y terapia biológica para manejo de la enfermedad reumatológica, el 54% utilizaban prednisona, 31% pulsos de metilprednisolona, 38% micofenolato de mofetilo, 3 pacientes recibían manejo con cloroquina y ciclofosfamida, 1 metotrexato y 1 ciclosporina.

El uso de terapia biológica con rituximab hasta 1 año previo al diagnóstico de la infección fue utilizada en 2 pacientes (12%). **(Gráfica 5)**

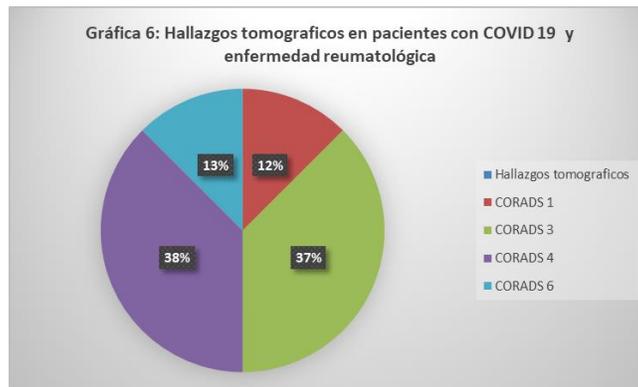


Las manifestaciones clínicas en infección por SARS CoV-2, fueron en 10 pacientes ataque al estado general (77%), 9 cursaron con fiebre (70%), 8 artralgias (61%), 54% (7 pacientes) disnea, 46% (6 pacientes) cefalea, 4 tos (31%), 23% dolor torácico y conjuntivitis, 2 pacientes (15%) vomito, 1 paciente (8%) odinofagia, mialgias, dolor abdominal. **(Tabla 2)**

| Tabla 2: Manifestaciones clínicas asociadas a infección por SARS-Cov2 en pacientes con enfermedad reumatológica |            |            |
|---|------------|------------|
| Manifestaciones clínicas  | Frecuencia | Porcentaje |
| ataque al estado general  | 10         | 77.00%     |
| fiebre  | 9          | 70.00%     |
| artralgias  | 8          | 61.00%     |
| disnea  | 7          | 54.00%     |
| cefalea   | 6          | 46.00%     |
| tos   | 4          | 31.00%     |
| dolor toracico  | 3          | 23.00%     |
| conjuntivitis   | 3          | 23.00%     |
| vómito  | 2          | 15.00%     |
| odinofagia  | 1          | 8.00%      |
| dolor abdominal   | 1          | 8.00%      |
| mialgias  | 1          | 8.00%      |

A 12 pacientes (92%) se les realizó radiografía de tórax al momento del diagnóstico, el 69% presentó patrón reticular, seguido de vidrio despolido en 15% y 8% patrón de consolidación.

La evaluación mediante tomografía de tórax se realizó en 8 pacientes (61%), siendo los hallazgos más frecuentes una escala de CORADS 4 en 38% y CORADS 3 en 37%. **(Gráfica 6)**



Dentro de este grupo al 46% se le inició manejo antibiótico durante el transcurso de la enfermedad, solo en 1 paciente (8 %) se requirió manejo anticoagulante.

En cuanto a la evolución a nivel ventilatorio, el 69% de los pacientes se mantuvieron con aporte de oxígeno suplementario en puntas nasales, con bolsa mascara el 23%, así como ventilación mecánica controlada en 3 pacientes (23%).

En el periodo de estudio se reportó 1 defunción, secundario a síndrome de activación macrofagica.

Respecto a las técnicas de detección de SARS CoV-2, mediante prueba rápida de antígeno se realizó en el 92% (12 pacientes), siendo positiva en el 54% de los casos. La prueba de detección de reacción en cadena de polimerasa (PCR) se utilizó en el 62% (8 pacientes) siendo positiva en el 38% (5 pacientes).

Dentro de las complicaciones en la evolución, 2 pacientes (15%) presentaron síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. 4 pacientes (31%) cursaron con serositis incluido derrame pericárdico y derrame cardiaco y en 1 paciente ectasia coronaria.

Por laboratorio se encontró leucopenia 46%, leucocitosis 8%, linfopenia 31%. neutrofilia 31%, neutropenia 23%. 46% anemia, 23% trombocitosis y 23% trombocitopenia.

Respecto a los reactantes de fase aguda en el 61% se determinó velocidad de sedimentación globular (VSG) y el 46% se encontraba elevada, la proteína C reactiva (PCR) se determinó en el 92% encontrándose elevada en el 69%, con una media de 27.5 mm/hr y 37mg/ml respectivamente

En el 77% (10 pacientes) se midieron niveles de Dímero D, presentándose elevación en el 61%, igualmente se determinaron en 8 pacientes (61.5%) niveles de ferritina, de los cuales el 46.2% presento hiperferritinemia. **(tabla 3)**

| Alteraciones de laboratorio | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------|------------|------------|
| Leucocitosis                | 1          | 7.7        |
| Leucopenia                  | 6          | 46.2       |
| Linfocitosis                | 1          | 7.7        |
| Linfopenia                  | 4          | 30.8       |
| Neutrofilia                 | 4          | 30.8       |
| Neutropenia                 | 3          | 23.1       |
| Monocitosis                 | 1          | 7.7        |
| Anemia                      | 6          | 46.2       |
| Trombocitosis               | 3          | 23.1       |
| Trombocitopenia             | 3          | 23.1       |
| Elevacion de VSG            | 6          | 46.2       |
| PCR elevada                 | 9          | 69.2       |
| Dimero D elevado            | 8          | 61.5       |
| Hiperferritinemia           | 6          | 46.2       |

Dentro de los valores absolutos en los reportes de laboratorio, se enlistan en la tabla los valores máximos, mínimos y media al momento del diagnóstico de infección por SARS CoV-2. Donde se obtuvo una media de valores absolutos respecto a leucocitos de 7926 k/μL, linfocitos 1794 k/μL, neutrófilos 5473 k/μL, monocitos 470 k/μL, hemoglobina 11 g/dl, hematocrito 35.7%, plaquetas 318230 k/μL, Dímero D 2299 ng/ml, ferritina 447 ng/ml (**tabla 4**)

| Parametro   | Valor Mínimo | Valor Máximo | Media     | Desv. Desviación |
|-------------|--------------|--------------|-----------|------------------|
| Leucocitos  | 2080         | 24950        | 7926.15   | 6514.314         |
| Linfocitos  | 380          | 10520        | 1794.62   | 2708.575         |
| Neutrófilos | 610          | 22410        | 5473.85   | 6028.717         |
| Monocitos   | 120          | 1400         | 470.77    | 357.502          |
| Hemoglobina | 5.2          | 15.9         | 11.0692   | 3.10923          |
| Hematocrito | 17.8         | 56.8         | 35.7077   | 10.69115         |
| Plaquetas   | 82000        | 640000       | 318230.77 | 187304.188       |
| VSG         | 0            | 74           | 27.5      | 22.872           |
| PCR         | 0.4          | 104.7        | 37.0567   | 35.34133         |
| Dimero D    | 153          | 6723         | 2299.2    | 2228.981         |
| Ferritina   | 55.3         | 838.7        | 447.475   | 297.47283        |

## DISCUSIÓN

La investigación de las características clínicas, de laboratorio y gabinete de la infección causada por virus SARS CoV-2, ha ido en incremento conforme avanza el tiempo, permitiendo la generación de nuevos conocimientos, dentro de este avance, varios estudios han involucrado las posibles complicaciones y pronóstico en pacientes de grupos vulnerables, como son la edad pediátrica y enfermedades reumatológicas. Por lo anterior se han desarrollado diversas investigaciones las cuales han presentado diferentes resultados.

Se señala por Sozeri que un metaanálisis realizado por Akiyama et al. mostró que tener una enfermedad reumática aumentaba el riesgo de evolución sintomática de COVID-19, tasa de ingreso hospitalario, y muerte por COVID-19 en pacientes adultos en comparación con la de la población general.<sup>27</sup>

Dentro de la sintomatología reportada la fiebre, disnea, dolor torácico y el exantema fueron más comunes entre los pacientes hospitalizados en la serie de Sozeri et al. 2021<sup>27</sup>. En nuestro estudio, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron; ataque al estado general, fiebre, disnea, cefalea, artralgias y tos, ningún paciente presento exantema.

Clemente et.al señala que los estudios en pacientes adultos con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas han demostrado que la mayoría de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos no están asociados con peor desenlace en COVID-19<sup>28</sup>. Sin embargo, los pacientes con enfermedad activa, mal controlada pueden tener un mayor riesgo tanto de infección como de enfermedad grave. En nuestro estudio más del 50% de los pacientes presentaban actividad de la enfermedad, al momento del diagnóstico de la infección, sin embargo, solo se tuvo 1 defunción con esta asociación LES y SARS CoV 2

En la cohorte de Sangler et.al. obtuvieron una proporción relativamente alta de pacientes con SARS-CoV-2 que refirió alteraciones del olfato y/o del gusto, lo que se había identificado como un signo bastante específico de infección por SARS-CoV-2 <sup>29</sup> sin embargo en nuestra serie ningún paciente refirió estas alteraciones del olfato o disgeusia.

Aunque los datos disponibles han demostrado que la infección por SARS-CoV2 en niños con tratamiento inmunomodulador no suele asociarse con una enfermedad grave, así como no existe evidencia de que continuar con los FARME durante la infección puede alterar el curso clínico del SARS-CoV-2 y los beneficios de mantener la enfermedad inactiva superan los riesgos <sup>28</sup>, en el caso de nuestra serie, no se suspendió ningún tratamiento en aquellos pacientes, siendo importante mencionar que al tener un diagnóstico reciente, o infección previa por SARS CoV-2 se requirió iniciar pulsos de metilprednisolona, o bien inicio de algún FARME.

Respecto a la asociación de síndrome inflamatorio multisistémico(MIS) con enfermedades reumáticas, el estudio de Sener et.al es el primer informe de casos de esta relación reportándose que los hallazgos clínicos y de laboratorio visto en MIS puede superponerse con los resultados de varias enfermedades inflamatorias, haciéndolas difíciles de diagnosticar, la mayoría de los pacientes (67%) tenían antecedentes de contacto con familiares o antecedente de infección por Covid-19 <sup>30</sup> en el caso de la paciente de nuestra serie que curso con un síndrome inflamatorio multisistémico, presentaba como comorbilidad inmunodeficiencia primaria, así como lupus eritematoso sistémico.

Por ultimo como señala Fireizen et.al la etiología precisa de los trastornos autoinmunes aún no está clara, aunque hay evidencia creciente de que tanto la predisposición genética como los factores ambientales juegan un papel importante. Se propone que las infecciones con organismos bacterianos o virales desencadenan una respuesta inmunitaria exagerada del huésped a través del

mimetismo molecular. y la activación de células T autorreactivas y mediadores proinflamatorios. Esto, a su vez, puede provocar daño tisular y disfunción orgánica multisistémica. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 comparte mecanismos patogénicos similares que impulsan una respuesta inmunitaria exagerada.

Cada vez hay más evidencia que sugiere una asociación entre una infección previa por SARS-CoV-2 y el desarrollo posterior de trastornos autoinmunes, principalmente en la población adulta, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad de Kawasaki.<sup>31</sup>

## CONCLUSIONES

- La enfermedad reumatológica más frecuente en pacientes que cursaron con infección por SARS CoV-2 fue Lupus eritematoso sistémico, seguida por artritis reumatoide juvenil.
- El hallazgo radiográfico por TACAR más frecuentemente identificado en pacientes con enfermedad reumática que cursaron con infección por SARS CoV-2 fue CORADS 4.
- Los hallazgos de laboratorio en infección por SARS CoV-2 y enfermedad reumática mostraron un predominio de leucopenia, linfopenia, elevación de proteína C reactiva, ferritina y dímero D.
- Las complicaciones clínicas presentadas en pacientes con enfermedad reumática que cursaron con infección por SARS CoV-2 fueron derrame pericárdico y pleural en un 30%, solo un paciente desarrollo síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.
- El curso clínico de infección por SARS CoV-2 en pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica fue buena en el 92%, solo se presentó una defunción 8%
- Los principales tratamientos utilizados para la enfermedad de base previos a la infección por SARS CoV-2 fueron esteroides sistémicos, micofenolato de mofetilo, cloroquina.
- Los tratamientos utilizados para la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad reumática fueron oxigenoterapia y antimicrobiano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 14° INFORME EPIDEMIOLÓGICO DE LA SITUACIÓN DE COVID-19 DIRECCIÓN DE INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, 5 DE ABRIL DE 2021. Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud Dirección General de Epidemiología [www.gob.mx/salud](http://www.gob.mx/salud)
2. Ugarte-Gil MF, Marques CDL, Alpizar-Rodriguez D, Pons-Estel GJ, Xibille-Friedmann D, Paiva E, et al. Characteristics associated with Covid-19 in patients with Rheumatic Disease in Latin America: data from the Covid-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Global Rheumatology*. 2020 Sep 15;
3. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clinical Rheumatology*. 2020 Jul 27;39(9):2789–96.
4. Askanase AD, Khalili L, Buyon JP. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Science & Medicine* [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Jun 9];7(1): e000396. Available from: <https://lupus.bmj.com/content/lupusscimed/7/1/e000396.full.pdf>
5. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2020 Dec 16];74(1):168–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543767/>
6. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology*. 2020 Apr 10;
7. Tariq S, Van Eeden C, Tervaert JWC, Osman MS. COVID-19, rheumatic diseases and immune dysregulation—a perspective. *Clinical Rheumatology*. 2021 Jan 7;40(2):433–42.
8. Chang T-H, Wu J-L, Chang L-Y. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi* [Internet]. 2020 May 1;119(5):982–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307322/>

9. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Revista Clínica española* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 May 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102523/>
10. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatology*. 2020 oct 28;4(1).
11. Haşlak F, Yıldız M, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur Ö. Childhood Rheumatic Diseases and COVID-19 Pandemic: An Intriguing Linkage and a New Horizon. *Balkan Medical Journal*. 2020 Apr 8;
12. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020 Dec 18;17(2):71–2.
13. Conway R, König MF, Graef ER, Webb K, Yazdany J, Kim AHJ. Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Translational Research*. 2021 Jun; 232:49–59.
14. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clinical Rheumatology*. 2021 Mar 17;
15. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020 Dec 15; Publish Ahead of Print.
16. Stradner MH, Dejaco C, Zwerina J, Fritsch-Stork RD. Rheumatic Musculoskeletal Diseases and COVID-19 A Review of the First 6 Months of the Pandemic. *Frontiers in Medicine*. 2020 Oct 9;7.
17. Kastritis E, Kitas GD, Vassilopoulos D, Giannopoulos G, Dimopoulos MA, Sfikakis PP. Systemic autoimmune diseases, anti-rheumatic therapies, COVID-19 infection risk and patient outcomes. *Rheumatology International*. 2020 Jul 11;40(9):1353–60.
18. Ramirez GA, Gerosa M, Beretta L, Bellocchi C, Argolini LM, Moroni L, et al. COVID-19 in systemic lupus erythematosus: data from a survey on 417 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020 Oct;50(5):1150–7.
19. Bachiller-Corral J, Boteanu A, García-Villanueva MJ, de la Puente C, Revenga M, Diaz-Miguel MC, et al. Risk of Severe COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Rheumatic Diseases. *The Journal of Rheumatology*. 2021 Mar 15; jrheum.200755.

20. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Oct 13; [annrheumdis-2020-218946](#).
21. Wahezi DM, Lo MS, Rubinstein TB, Ringold S, Ardoin SP, Downes KJ, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Pediatric Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 Sep 28;72(11):1809–19.
22. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Jul 23;18(9):2191–201.
23. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clinical Immunology (Orlando, Fla)* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 May 4]; 215:108410. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139239/#bb0035>
24. Mantovani Cardoso E, Hundal J, Feterman D, Magaldi J. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clinical Rheumatology*. 2020 Jul 28;39(9):2811–5.
25. Rodríguez-Herrera R, Rivera-Díaz M. Multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adolescents *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* Editorial. [cited 2021 Jan 19]; Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lip203a.pdf>
26. Schwartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic. *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Dec 4;8.
27. Sozeri B, Ulu K, Kaya-Akça U, Haslak F, Pac-Kisaarslan A, Otar-Yener G, et al. The clinical course of SARS-CoV-2 infection among children with rheumatic disease under biologic therapy: a retrospective and multicenter study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2022;42(3):469–75
28. Clemente D, Udaondo C, de Inocencio J, Nieto JC, Del Río PG, Fernández AG, et al. Clinical characteristics and COVID-19 outcomes in a regional

cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2021;19(1):162

29. Sengler C, Eulert S, Minden K, Niewerth M, Horneff G, Kuemmerle-Deschner J, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infections in children and adolescents with rheumatic musculoskeletal diseases: data from the National Paediatric Rheumatology Database in Germany. *RMD Open* [Internet]. 2021; 7(2):e001687.
30. Sener S, Başaran Ö, Laçinel Gürlevik S, Kaya Akça Ü, Atalay E, Kasap Cüceoğlu M, et al. Challenges in diagnosing COVID-19 related disease in pediatric patients with rheumatic disease. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2021
31. Fireizen Y, Shahriary C, Imperial ME, Randhawa I, Nianiaris N, Ovunc B. Pediatric P-ANCA vasculitis following COVID-19. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021;56(10):3422–4.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDAD   | Marzo-<br>mayo<br>2021 | Junio-<br>septiembre<br>2021 | noviembre<br>2021 | Diciembre<br>2021 | Enero2022 | Febrero<br>2022 |
|---|------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-----------------|
| Revisión<br>Bibliográfica                                 | P:X<br>R:X             |                              |                   |                   |           |                 |
| Redacción<br>del protocolo                                |                        | P:X<br>R:X                   |                   |                   |           |                 |
| Envió al<br>Comité para<br>su revisión y<br>dictaminación |                        |                              | P:X<br>R:X        | P:X<br>R:X        |           |                 |
| Recolección<br>de base de<br>datos                        |                        |                              |                   | P:X               | P:X       |                 |
| Análisis<br>estadístico                                   |                        |                              |                   |                   | P:X       |                 |
| Redacción de<br>resultados y<br>discusión                 |                        |                              |                   |                   | P:X       |                 |
| Redacción de<br>conclusión                                |                        |                              |                   |                   | P:X       |                 |
| Entrega de<br>Proyecto                                    |                        |                              |                   |                   |           | P:X<br>R:X      |

**P: Programado**

**R: Realizado**

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**Iniciales:**

**Edad**

**Sexo:** Femenino

Masculino

**Diagnóstico reumatológico**

- a) Lupus eritematoso sistémico
- b) Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- c) Purpura vascular
- d) Artritis idiopática juvenil

**Tiempo de diagnóstico de enfermedad reumatológica**

\_\_\_\_\_ meses

**Actividad de enfermedad reumatológica**

- 1. Activa
- 2. Inactiva

**Tratamiento de enfermedad reumatológica**

**Esteroides:**

- 1) Prednisona
- 2) Metilprednisolona
- 3) c)Hidrocortisona

**Inmunosupresores:**

- 1) Metotrexato
- 2) Azatioprina
- 3) Ciclofosfamida
- 4) Micofenolato de mofetilo
- 5) Leflunomida
- 6) Cloroquina
- 7) Ciclosporina

**Terapia biológica**

- 1) Rituximab
- 2) Tocilizumab
- 3) Adalimumab
- 4) d) Etarcept

**Dosis de tratamiento**

**de Tiempo de uso de tratamiento**

**Manifestaciones clínicas en infección por SARS-CoV2**

- 1) Tos
- 2) Fiebre
- 3) Disnea
- 4) Cefalea
- 5) Odinofagia
- 6) Dolor abdominal
- 7) Rinorrea
- 8) Mialgias
- 9) Artralgias
- 10) Cianosis
- 11) Dolor torácico
- 12) Vómito
- 13) Anosmia
- 14) Disgeusia
- 15) Coriza
- 16) Conjuntivitis

| 17) Ataque al estado general  |   |  |                            |
|---|---|--|----------------------------|
| <b>Hallazgos radiográficos en infección por SARS-CoV-2</b>                          | <b>Radiografía de tórax</b> Si _____ No_____  | <b>Tomografía de tórax</b> Si _____ No_____  |                            |
|   | 1) Patrón reticular<br>2) Vidrio despulido<br>3) Consolidación<br>4) Patrón empedrado                           | 1) CORADS-1<br>2) CORADS-2<br>3) CORADS-3<br>4) CORADS-4<br>5) CORADS-5<br>6) CORADS-6   |                            |
| <b>Tratamiento utilizado para infección por SARS- CoV-2</b>                         | <b>Farmacológico</b>  | <b>Oxigenoterapia</b>  |                            |
|   | 1) Antibiótico: Si _____ No _____<br>2) Anticoagulante: Si _____ No _____<br>3) Antimalárico: Si _____ No _____ | 1) Puntas nasales: Si _____ No _____<br>2) Bolsa máscara reservorio: Si _____ No _____<br>3) Ventilación mecánica: Si _____ No _____ |                            |
| <b>Días de estancia hospitalaria</b> _____ días                                     |   |  |                            |
| <b>Egreso hospitalario</b><br>1) Domicilio 2) Defunción 3) Hospital general de zona |   |  |                            |
| <b>Alteraciones de laboratorio asociado a infección por SARS-CoV-2</b>              | <b>Valores Normales</b>   | <b>Valores Elevado</b>   | <b>Valores disminuidos</b> |
| Leucocitos  |   |  |                            |
| Linfocitos  |   |  |                            |
| Neutrófilos   |   |  |                            |
| Monocitos   |   |  |                            |
| Hemoglobina   |   |  |                            |
| Hematocrito   |   |  |                            |
| Plaquetas   |   |  |                            |
| Velocidad de sedimentación globular   |   |  |                            |
| Proteína C Reactiva   |   |  |                            |
| Dímero D  |   |  |                            |
| Ferritina   |   |  |                            |
| <b>Pruebas de detección de Covid-19</b>   | <b>PCR</b><br>a) Positivo<br>b) Negativo  | <b>Prueba rápida</b><br>1) Positiva<br>2) Negativa   |                            |
| <b>Complicaciones clínicas derivadas de infección por SARS-CoV-2</b>                | <b>Síndrome de activación macrófaga</b><br>1)Si<br>2)No   | <b>Síndrome inflamatorio multisistémico</b><br>1) Si<br>2) No  |                            |