

El impacto de COVID-19 en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica

Aportación original
Vol. 61
Núm. 2

The impact of COVID-19 in a cohort of patients with systemic sclerosis

María del Pilar Cruz-Domínguez^{1a}, Susana Isabel Morales-Montalvo^{2b}, Olga Lidia Vera-Lastra^{3c}, Berenice López-Zamora^{2d}, Irvin Ordoñez-González^{4e}, Gabriela Medina-García^{5f}, Cinthya Paola López-Burgos^{6g}, Daniel Héctor Montes-Cortés^{7h}, Luis Javier Jara-Quezada⁸ⁱ

Resumen

Introducción: la COVID-19 trajo consigo incógnitas relacionadas con la esclerosis sistémica, enfermedad de baja prevalencia asociada a neumopatía intersticial difusa (NID).

Objetivo: conocer la evolución clínica y el pronóstico de la COVID-19 en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica (ES).

Material y métodos: se analizó una serie de 13 casos procedentes de una cohorte de 197 pacientes con ES en seguimiento vía digital. Cuando los pacientes cumplieron con la definición sospechosa de COVID-19 se solicitó prueba de reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2. Todos los pacientes recibieron seguimiento durante su atención ambulatoria u hospitalaria, sin interferir con su tratamiento cada 24 horas hasta quedar asintomáticos o fallecer.

Resultados: de 197 pacientes, trece (6.6%) enfermaron de COVID-19 de edad 57 años (RIC: 52-63), cutáneos difusa (ESD) y 4 limitada (ESL) en lapso de 9 meses. Once presentaron neumonía leve (84%), una neumonía grave con fallecimiento intrahospitalario (7.7%). La oximetría media al ambiente se mantuvo en SO₂ 90% (88-92%). Casi todos usaban inmunosupresores (84%) al momento de enfermar: micofenolato de mofetilo, metotrexato, prednisona en dosis bajas. Siete (53%) tenían enfermedad pulmonar intersticial (EPI) previa. Principalmente manifestaron disnea (67.5%), dolor torácico, tos, disgeusia y anosmia.

Conclusiones: es posible que al momento del contagio con el virus SARS-CoV-2 los inmunosupresores permitieran una menor respuesta inflamatoria sistémica, evitando un peor pronóstico, incluso en quienes tienen enfermedad intersticial previa.

Abstract

Background: COVID-19 brought with it unknowns related to systemic sclerosis.

Objective: To know the clinical evolution and prognosis of COVID-19 in a cohort of patients with systemic sclerosis.

Material and methods: During the pandemic, we had digital contact with a cohort of 197 patients with SSs. If they had any condition that met the suspected definition of COVID-19, they underwent polymerase chain reaction testing for SARS-CoV-2; they were treated on an outpatient or hospital basis without interfering with their treatment. They followed their evolution every 24 hours until they became asymptomatic or died.

Results: Thirteen patients (6.6%), nine diffuse cutaneous (dcSSs), and four limited cutaneous (lcSSs) developed COVID-19 during nine months of follow-up. The immunosuppressants used at the time of the disease were: mycophenolate mofetil, methotrexate, and prednisone, in low doses. Seven patients had interstitial lung disease (ILD). The main symptoms were chest pain, cough, dyspnea, dysgeusia, and anosmia, 1 with mild symptoms without pneumonia, 11 with mild pneumonia, and one with severe pneumonia that required hospital management. Only one (7.7%) presented severe pneumonia, was hospitalized, and died.

Conclusions: COVID-19 disease in patients with SSs can be overcome in most cases, even when they are ILD and were using immunosuppressants at the time of infection with the SARS-CoV-2 virus.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret, División de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Campus Casco de Santo Tomás, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Ciudad de México, México

De la adscripción 3 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: [0000-0002-7118-9395^a](#), [0000-0002-4490-8614^b](#), [0000-0002-8729-9775^c](#), [0000-0003-1917-1240^d](#), [0000-0001-7293-7132^e](#), [0000-0002-5891-8653^f](#), [0000-0002-0308-2975^g](#), [0000-0001-8558-3943^h](#), [0000-0001-9831-593Xⁱ](#)

Palabras clave
Infecciones por Coronavirus
Esclerodermia Sistémica
Pronóstico
COVID-19

Keywords
Coronavirus Infections
Scleroderma, Systemic
Prognosis
COVID-19

Fecha de recibido: 12/07/2022

Fecha de aceptado: 25/08/2022

Comunicación con:

María del Pilar Cruz Domínguez

✉ drapilarcd@gmail.com

☎ 55 5724 5900, extensión 23015

Cómo citar este artículo: Cruz-Domínguez MP, Morales-Montalvo SI, Vera-Lastra OL, López-Zamora B, Ordoñez-González I, Medina-García G *et al.* El impacto de COVID-19 en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61(2):163-71.

Introducción

El curso acelerado de la pandemia por COVID-19 ha generado preocupación en todo el mundo, pero más aún en los pacientes reumatológicos, caracterizados por una mayor susceptibilidad a procesos infecciosos debido al perfil proinflamatorio, las comorbilidades subyacentes y la inmunosupresión por terapias como corticoides, terapia biológica u otras drogas.^{1,2}

Los pacientes infectados por la COVID-19 presentan dos estadios de la enfermedad claramente diferenciados: 1. *Estadio de replicación viral*. Durante los primeros días de la infección, el virus SARS-CoV-2 ingresa a la orofaringe del paciente, inicia la replicación viral y desencadena una respuesta inmune innata, que en muchos pacientes provoca escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, dolor de garganta, mialgia, artralgia y pérdida de olfato y gusto, y diarrea. 2. *Etapas de invasión y respuesta inmune adaptativa*. En esta etapa, el virus tiene un efecto citopático directo sobre los neumocitos y las células cardíacas a través de los receptores ACE2 y desencadena una hiperreactividad del sistema inmunitario adaptativo, lo que puede llevar al paciente a un *síndrome de tormenta de citoquinas* (STC), provocando principalmente el síndrome de distrés respiratorio agudo, con neumonía atípica y ocasionalmente miocarditis, con activación de la cascada de la coagulación, sepsis y síndrome hemofagocítico, poniendo en peligro la vida del paciente.^{3,4}

Por lo tanto, la inmunidad innata es determinante en la forma en que la infección por SARS-CoV-2 evoluciona hacia una resolución rápida o una inflamación progresiva descontrolada, incluso en pacientes sin comorbilidades.⁵ En la esclerosis sistémica (ES), la respuesta innata ya está alterada por la propia enfermedad, caracterizada por un entorno desequilibrado profibrótico y proinflamatorio, e influenciado por inmunosupresores o esteroides.⁶ Un estudio reciente demuestra la participación de la respuesta inmune innata y adaptativa en la piel de pacientes con ES temprana. El ARN de la biopsia de piel de estos pacientes mostró una alta prevalencia de macrófagos, linfocitos T y B, en comparación con las biopsias de piel de los controles.⁷ Por otro lado, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) son manifestaciones frecuentes de la ES (75%) y son la principal causa de mortalidad.⁸ Después de la interacción *virus-huésped*, las citocinas liberadas por las células T CD4+ aceleran la activación de linfocitos B produciendo anticuerpos específicos neutralizantes del virus. Sin embargo, la respuesta inflamatoria excesiva se asocia a cuadros más severos, donde la inmunosupresión con corticosteroides o bloqueo de receptores de interleucinas utilizados en enfermedades reumáticas autoinmunes han contribuido a mejorar el pronóstico.^{9,10} En el caso de la ES, el tratamiento actual incluye

fármacos inmunosupresores, como ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo, trasplante de médula ósea e, incluso, terapia biológica como rituximab, tocilizumab, entre otros.¹¹ Con este panorama clínico es claro que los pacientes con ES son un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar infección por la COVID-19 con síndrome de tormenta de citoquinas incluido, debido a su enfermedad pulmonar previa y al tratamiento con inmunosupresores y otros tratamientos.^{4,12} Por lo tanto, nuestro objetivo es analizar el curso clínico y la evolución de un grupo de pacientes con ES que fueron infectados por COVID-19 y así saber si la infección por COVID-19 empeora el curso clínico de la ES.

Material y métodos

De una cohorte conocida de 197 pacientes con ES,¹³ se identificaron 13 con COVID-19 durante el seguimiento vía digital. Los pacientes pertenecen a la asociación sin fines de lucro "*Vida y Esperanza La Raza*", que están conectados en un grupo con comunicación vía *WhatsApp*. Fueron reclutados en la consulta externa de una unidad pública de tercer nivel y se les dio seguimiento a través de medios digitales durante la pandemia en el periodo de marzo a diciembre de 2020 (antes de tener una vacuna específica). Todos los pacientes cumplieron con los criterios para ser clasificados con esclerosis sistémica (clasificación de ES del *American College of Rheumatology/European Union League Against Rheumatism* de 2013).¹⁴ Si presentaban alguna condición que cumpliera con la definición sospechosa de enfermedad por COVID-19, se les realizaba la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2 en el sector público y se seguía su evolución por la consulta externa u hospitalización (en caso de haberlo requerido) cada 24 horas hasta quedar asintomáticos o fallecer. Cada paciente contestó un cuestionario preformulado en *Google Forms* y entrevistas por videollamada vía la plataforma *Zoom*, con el fin de obtener datos como la edad, sexo, comorbilidades, signos y síntomas de la COVID-19. De igual manera, el consentimiento informado fue explicado por llamada y enviado por correo electrónico, el cual fue devuelto por los pacientes de manera escaneada. El cuestionario en *Google Forms* fue requerido para adjuntar la última ecocardiografía y espirometría del año anterior a la pandemia. Los signos vitales, incluyendo presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y capacidad de saturación de oxígeno por oximetría, se obtuvieron en un informe diario. En cuanto a la saturación de oxígeno, se indicó su medición con oxímetro de pulso personal, antes de cada alimento o tres veces al día y se anotó en hoja de registro, al igual que la frecuencia cardíaca y la temperatura.

El punto de atención de primer contacto fue por videollamada y, en caso de ser necesario, se les pedía que acu-

dieran a la consulta externa. De la misma forma, tanto a los pacientes como a sus familiares, se les explicaron los datos de alarma (disnea, saturación de oxígeno < 90%, dolor torácico, fiebre > 38 °C) y se les instó a que en caso de presentarlos acudieran a la institución. Únicamente dos pacientes requirieron hospitalización, los cuales acudieron por sus propios medios.

Los pacientes con neumonía atípica grave fueron hospitalizados en aislamiento y tratados según el protocolo oficial de la institución, titulado *Algoritmos interinos para la atención del COVID-19*.¹⁵ Se les dio seguimiento a través del expediente clínico electrónico, del cual obtuvimos la información de los estudios auxiliares de diagnóstico por laboratorio y de gabinete. A los pacientes que fueron atendidos por videollamada y que no requirieron hospitalización, se les dio seguimiento desde el día en que iniciaron los síntomas hasta la resolución de estos (15 días aproximadamente) y a los hospitalizados se les dio seguimiento hasta su egreso domiciliario o su fallecimiento.

Resultados

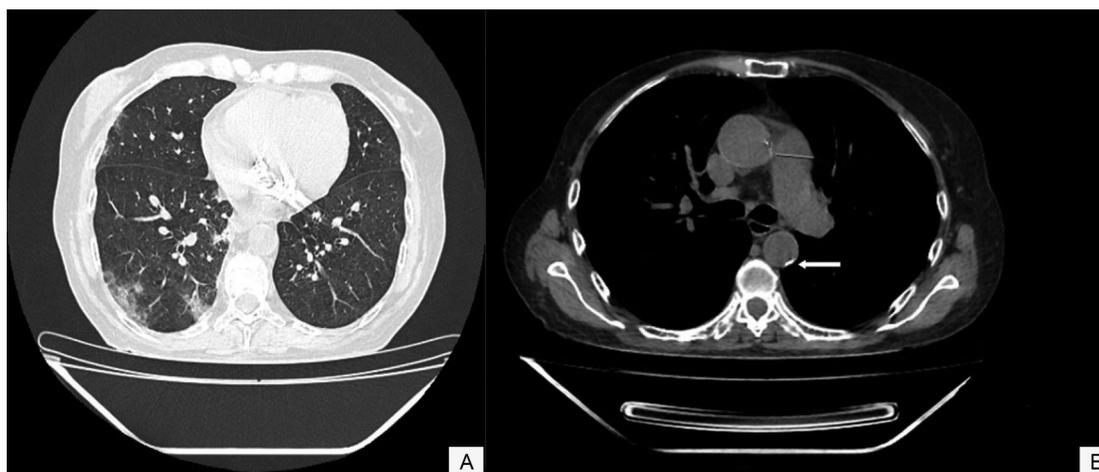
De los 197 pacientes con ES, se pudo contactar a 116 (58.8%) de ellos, de entre los cuales 13 (11.2%) pacientes (doce mujeres y un hombre) con ES han enfermado de COVID-19 durante los siete meses de seguimiento (marzo a diciembre de 2020). El primer caso se presentó hasta el cuarto mes de restricciones tomadas por la pandemia. Los pacientes que enfermaron de COVID-19 tenían 56 años en promedio. De ellos, nueve con ES cutánea difusa (ESD) y cuatro con ES cutánea limitada (ESL), ocho con EPI y cuatro pacientes con HAP (figura 1).

En el momento de la enfermedad, 6 pacientes tomaban micofenolato de mofetilo, 2 metotrexato, 1 azatioprina, 4 prednisona en dosis bajas, 8 también usaban amlodipino y 1 sildenafil. Durante la etapa 1 de la replicación viral, los pacientes fueron tratados en casa con agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antihistamínicos (cuadro I).

Los pacientes con neumonía atípica leve por COVID-19, fueron tratados con esteroides, anticoagulantes y oxígeno suplementario en casa si era necesario. Doce de trece pacientes tuvieron neumonía: diez tuvieron dolor torácico; nueve, tos; diez, disnea; ocho, disgeusia, y ocho, anosmia. Un paciente presentó síntomas leves sin neumonía, diez presentaron neumonía leve y recibieron tratamiento ambulatorio, uno de los pacientes (paciente 1 del cuadro II) fue hospitalizado por cinco días con neumonía moderada y egresó a su domicilio para continuar tratamiento ambulatorio, y solo uno presentó neumonía grave que requirió manejo hospitalario.

Un paciente ya usaba oxígeno suplementario como parte de su tratamiento para la fibrosis pulmonar, pero además seis lo usaban durante su enfermedad. Solo dos pacientes suspendieron sus medicamentos inmunosupresores durante la pandemia debido a dificultades para obtener tratamiento (cuadro II). De estos, una fue la paciente que falleció a los 77 años con neumonía grave y requirió tratamiento hospitalario. Esta última paciente presentó a su llegada al hospital los siguientes parámetros: hemoglobina: 14.9 g/dL, leucocitos: 21.010/μL, neutrófilos: 19.970/μL, linfocitos: 600/μL, índice neutrófilo/linfocito: 33, plaquetas: 228.000/μL, glucosa: 102.2 mg/dL, creatinina: 0.62 mg/dL, albúmina: 3.18 g/dL, aspartato aminotransferasa: 14.6 UI/L, alanina aminotransferasa: 17.9 UI/L, gamma-glutamil transferasa: 60.7 UI/L, fosfatasa alcalina: 76.9 UI/L, lactato deshidro-

Figura 1 Tomografía axial computarizada del paciente número ocho



A. Pulmón en vidrio despulido en paciente con fibrosis pulmonar leve. B. Hipertensión arterial pulmonar (24 mm en imagen) y con presión sistólica de la arteria pulmonar de 38 mmHg por ecocardiograma. También se muestra una calcificación aórtica (flecha)

Cuadro I Características sociodemográficas de pacientes con esclerodermia infectados por SARS-CoV-2

Características	Datos	Características	Datos
Edad, mediana (RIC), años	57 (52, 63)	Mialgia	8 (61.5)
		Artralgia	9 (69.2)
SO ₂ % (FIO ₂ 21%), mediana (RIC)	90 (88, 92)	Constipación nasal	3 (23.1)
Duración ES, mediana (RIC), años	15 (9, 20)	Dolor torácico	10 (76.9)
Tipo de sangre	n (%)	Disgeusia	8 (61.5)
A Rh+	3 (23.1)	Anosmia	8 (61.5)
B Rh+	3 (23.1)	Fiebre	9 (69.2)
O Rh+	3 (23.1)	Dolor ocular	5 (38.5)
O Rh-	2 (15.4)	Otalgia	5 (38.5)
Desconocido	2 (15.4)	Anorexia	6 (46.2)
IMC	n (%)	Diarrea	5 (38.5)
IMC, mediana (RIC), Kg/m ²	25.9 (21.4, 29.8)		
Peso normal	6 (46.2)	Nausea	4 (30.8)
Sobrepeso	4 (30.8)	Vómito	2 (15.4)
Obesidad	3 (23.1)	Mareo	5 (38.5)
Comorbilidades	n (%)	Hospitalizados, n (%)	2 (15.4)
Diabetes	2 (15.4)	Medicamentos para COVID-19	n (%)
Hipertensión arterial	2 (15.4)	Esteroides	9 (69.2)
HAP	4 (30.8)	Anticoagulantes	8 (61.5)
Hipotiroidismo	3 (23.1)	Agentes antiplaquetarios	7 (53.8)
ES Subtipo	n (%)	AINES	13 (100)
ESD	9 (69.2)	Macrólidos	9 (69.2)
ESL	4 (30.8)	Otros antibióticos	5 (38.5)
Tratamiento para ES	n (%)	Broncodilatadores	2 (15.4)
Amlodipino	8 (61.5)	Antihistamínicos	1 (7.7)
Micofenolato	5 (38.5)	Antidiarreicos	1 (7.7)
Metotrexato	2 (15.4)	Vitaminas	5 (38.5)
Prednisona	4 (30.8)	Oxígeno	7 (53.8)
Citrato Sildenafil	1 (7.7)	Antiviral	1 (7.7)
Signos y síntomas	n (%)	Muertes, n (%)	1 (7.7)
Astenia y adinamia	8 (61.5)	Síntomas persistentes, n (%)	7 (53.8)
Odinofagia	5 (38.5)		
Cefalea	5 (38.5)		
Tos	9 (69.2)		
Conjuntivitis	4 (30.8)		
Disnea	8 (61.5)		

ES: esclerosis sistémica; ESD: esclerosis sistémica cutánea difusa; ESL: esclerosis sistémica cutánea limitada; HAP: hipertensión pulmonar arterial, SO₂: saturación de oxígeno con oxímetro de pulso, FIO₂: fracción inspirada de oxígeno, IMC: índice de masa corporal, AINES: antiinflamatorios no esteroideos

genasa: 303.8 UI/L, dímero D: 2230 ng/mL. Los estudios radiológicos de la paciente mostraron afectación pulmonar derecha > 75%, afectación pulmonar izquierda 50% y electrocardiograma normal. La paciente registró 35% de saturación de oxígeno como mínimo (no compatible con la vida). El dato obtenido fue derivado de la coexistencia de fenómeno de Raynaud con el que cursan estos pacientes y la hipoperfusión por el estado de gravedad.

Discusión

Hasta julio de 2022, el total de infectados sintomáticos por COVID-19 en México fue de 5,823,844 personas y el número de defunciones fue de 325,194.¹⁶ Luego de casi dos años desde la aparición de la infección por COVID-19 en México, se describió el curso clínico de 13 pacientes con ES, que presentaron infección por COVID-19, confirmados por PCR. Al momento del diagnóstico de infección por COVID-19 todos los pacientes se encontraban en remisión y con indicación de terapia de mantenimiento, con dosis bajas de esteroides, inmunosupresores y otros medicamentos. Todos estos pacientes con neumonía mejoraron con esteroides y anticoagulantes, y solo una evolucionó a neumonía atípica grave y falleció en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital. El cociente de linfocitos neutrófilos en la paciente fallecida fue de 33.2, valor que predice mortalidad en la población general.¹⁷ Es de interés haber identificado que la mayoría de los pacientes tienen EPID, tratamiento inmunosupresor y alta supervivencia. Nuestros resultados sugieren que a pesar de las características de no gravedad de los pacientes con ES e infección por COVID-19, 11 de 13 pacientes tuvieron neumonía atípica leve y solo una paciente fue hospitalizada por neumonía atípica grave y falleció. Al respecto, la inflamación excesiva que algunos pacientes desarrollan frente al virus se asocia a un perfil tromboinflamatorio que conduce a mal pronóstico. En este sentido, el uso de inmunosupresores dirigido al tratamiento de la enfermedad autoinmune puede atenuar la respuesta inflamatoria sistémica de los pacientes con ES. Las observaciones de esta serie de casos no parecen apoyar la hipótesis de que los pacientes con EPID y tratamiento inmunosupresor son un subgrupo de pacientes con ES susceptible de presentar complicaciones graves por COVID-19.¹⁸ Sin embargo, es importante señalar que casi todos los pacientes con neumonía atípica no necesitaron hospitalización y se recuperaron con tratamientos extrahospitalarios. Esta observación clínica sugiere la presencia de factores protectores que atenúan la gravedad de la neumonía atípica en pacientes con ES e infección por COVID-19. De acuerdo con la literatura, el interferón tipo I es una de las líneas de defensa más importantes contra las infecciones virales.¹⁹ En pacientes sin ES con COVID-19 grave se ha observado una actividad significativamente baja de IFN tipo I, lo que se asocia con

una carga viral persistente y una respuesta proinflamatoria mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6).²⁰ Por el contrario, la actividad de IFN tipo I está sobreexpresada, así como los receptores tipo Toll (TLR) en la piel y los pulmones de los pacientes con ES.^{21,22} Estos hallazgos sugieren que la inmunidad innata podría tener un papel protector sobre la gravedad clínica de la COVID-19 en pacientes con ES.²³

En otros estudios se ha propuesto que la información sobre la interacción entre la respuesta inmune adaptativa y la COVID-19 induce una respuesta TH1. Se ha encontrado una disminución significativa en los linfocitos T totales (linfocitos T CD8+, linfocitos CD4+ y linfocitos T reguladores) en casos graves de infección por la COVID-19.

Para tener una buena evolución de la COVID-19 se requiere una respuesta inmune innata moderada, un correcto equilibrio entre las células T CD4+, las células T CD8+ y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, en ES, las de células T y células B están desreguladas por lo que producen citocinas dirigidas a incrementar la supervivencia y diferenciación de las células estromales inductoras de fibrosis. Por otra parte, con el uso continuo de inmunosupresores modifica la respuesta inmune y la expresión clínica de la enfermedad hacia un perfil antifibrótico y antiinflamatorio.^{24,25} Por lo tanto, se espera que la presentación clínica de la enfermedad y la respuesta inmune a la infección por COVID-19 sean diferentes al compararla con la población sin esclerodermia.

Conclusiones

En conclusión, en esta serie de casos se observó que los pacientes con ES pueden desarrollar neumonía atípica por COVID-19 incluso sin EPI previa, pero la mayoría sobrevive sin hospitalización. La baja agresividad de la neumonía atípica en estos pacientes podría deberse a mecanismos protectores que participan en la patogenia de la ES y al uso de inmunosupresores. Después de las vacunas contra el SARS-CoV-2, los casos de COVID-19 han mostrado menor gravedad, no obstante, surgen nuevas variantes continuamente y el riesgo de el advenimiento futuro de infecciones por este y otros virus de alta letalidad requieren de más información. Serán necesarios nuevos estudios para conocer como los inmunosupresores y la infección por la COVID-19 impactan la evolución clínica de los pacientes con esclerodermia.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cuadro II Detalles de los trece casos de Esclerosis Sistémica que presentaron signos y síntomas compatibles con infección por la COVID-19

Características	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Edad (años)	55	51	56	52	57	62
Género	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Índice de masa corporal	25.9	21	31.1	34	21.5	28.1
ES (años)	15	2	19	18	12	8
ES Subtipo	ESD	ESD	ESL	ESL	ESD	ESD
ES Subtipo	B Rh+	O Rh+	O Rh-	B Rh+	Desconocido	Desconocido
EPI	Si	No	No	No	Si	Si
HAP	No	No	No	Si	Si	No
Enfermedad CV	No	No	No	No	No	No
Otras comorbilidades	Diabetes, hipertensión arterial	Ninguna	Hipotiroidismo, Sjögren	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Tratamiento para ES	Micofenolato, Amlodipino	Micofenolato, Amlodipino	Micofenolato, Amlodipino	Metotrexato, Prednisona, ácido acetil-salicílico	Micofenolato, Amlodipino, Prednisona, Citrato, Sildenafil	Ácido acetilsalicílico
Inmunosupresor	Suspendido	Continuó	Continuó	Continuó	Continuó	Ninguno
Prueba nasofaríngea para SARS-CoV-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hospitalización	Sí	No	No	No	No	No
SO ₂ %, FIO ₂ 21%	81	92	89	88	90	93
Signos y síntomas	Astenia y adinamia, odinofagia, tos, disnea, mialgia, artralgia, constipación nasal, dolor torácico, disgeusia, fiebre, dolor ocular, otalgia, mareo	Astenia y adinamia, tos, mialgia, artralgia, dolor torácico, disgeusia, anosmia, fiebre, anorexia, diarrea, náuseas, vómito	Conjuntivitis, constipación nasal, dolor torácico, anosmia, fiebre, dolor ocular, náuseas	Odinofagia, disnea, dolor torácico, dolor ocular, otalgia, diarrea	Tos, disnea, dolor torácico, disgeusia, anosmia, anorexia	Astenia y adinamia, odinofagia, tos, disnea, mialgia, artralgia, dolor torácico, disgeusia, anosmia, diarrea
	Neumonía moderada	Neumonía leve	Neumonía leve	Neumonía leve	Neumonía leve	Neumonía leve
Tratamiento para la COVID-19	Dexametasona, AINE, ivermectina, macrólidos, otros antibióticos, broncodilatadores, oxígeno domiciliario	Dexametasona, AINE, ivermectina	Dexametasona, anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, AINES, ivermectina, macrólidos	AINE, antiparasitarios, macrólidos, broncodilatadores, vitaminas, oxígeno domiciliario	Dexametasona, anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, AINES, antiparasitario con ivermectina, macrólidos, oxígeno domiciliario	Antiagregantes plaquetarios, AINE, otros antibióticos, oxígeno domiciliario
Resultado Final	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente

Continúa en la página: 169...

... Continúa de la página:168

Características	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11	Paciente 12	Paciente 13
Edad (años)	77	65	62	36	50	63	61
Género	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre
Índice de masa corporal	25.9	21.4	28.5	23.3	32.8	21.6	19.2
ES (años)	15	40	10	23	5	15	20
ES Subtipo	ESD	ESD	ESL	ESL	ESD	ESD	ESD
ES Subtipo	A Rh+	O Rh+	O Rh+	B Rh+	A Rh+	O Rh-	A Rh+
EPI	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
HAP	Si	Si	No	No	No	No	No
Enfermedad CV	No	No	No	No	No	No	No
Otras comorbilidades	Hipotiroidismo	Hipertensión arterial	Ninguna	Artritis reumatoide	Diabetes	Hipotiroidismo	SAF
Tratamiento para ES	Azatioprina, Amlodipino	Amlodipino	Micofenolato broncodilatador	Rituximab	Micofenolato Amlodipino, Prednisona, Ácido acetilsalicílico	Metotrexato, Amlodipino, Prednisona, Ácido fólico	Acenocumarol
Inmunosupresor	Suspendido	Ninguno	Continuó	Usado recientemente	Continuó	Continuó	Ninguno
Prueba nasofaríngea para SARS-CoV-2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Hospitalización	Sí	No	No	No	No	No	No
SO ₂ %, FIO ₂ 21%	35	90	94	88	88	92	92
Signos y síntomas	Astenia, rinorrea, conjuntivitis, disnea, tos, diarrea, artralgia, mialgia, anosmia, otalgia, constipación nasal, dolor torácico, disgeusia, anosmia, fiebre, dolor ocular, otalgia, mareo, náuseas, vómito, distensión abdominal	Astenia y adinamia, fiebre, disnea, mialgia, artralgia, anosmia, otalgia	Astenia y adinamia, otalgia, odinofagia, tos, conjuntivitis, artralgia, disgeusia, anosmia, fiebre	Astenia y adinamia, otalgia, tos, disnea, mialgia, artralgia, dolor torácico, disgeusia, anosmia, fiebre,	Cefalea, odinofagia, rinorrea, tos, conjuntivitis, mialgia, artralgia, dolor torácico, disgeusia, fiebre, otalgia, dolor ocular, anorexia, diarrea, náuseas, mareo, picazón en la piel, hemoptisis	Cefalea, parestesias, tos, disnea, mialgias, calambres musculares, anorexia, mareos, artralgias, astenia, adinamia	Cefalea, dolor torácico, fiebre, anorexia, mareos
	Neumonía grave	Neumonía leve		Neumonía leve	Neumonía leve	Neumonía leve	Neumonía leve
Tratamiento para la COVID-19	Dexametasona, anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE, ivermectina macrólidos, otros antibióticos, broncodilatadores, antihistamínicos, antidiarreicos, vitaminas, oxígeno domiciliario	Ivermectina, macrólidos, AINE, antiviral	Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE, macrólidos, vitaminas, oxígeno domiciliario	Dexametasona, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, AINE, ivermectina, macrólidos, vitaminas	Dexametasona anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, AINE, macrólidos, vitaminas, antivirales	Dexametasona AINE, vitaminas, anticoagulantes, oxígeno domiciliario.	Dexametasona anticoagulantes, AINE, otros antibióticos,
Resultado Final	Fallecido	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente	Sobreviviente

Referencias

- Jara LJ, López-Zamora B, Ordoñez-González I, Galaviz-Sánchez MF, Gutierrez-Melgarejo CI, Saavedra MÁ, et al. The immune-neuroendocrine system in COVID-19, advanced age and rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102946. doi:10.1016/j.autrev.2021.102946
- Favalli EG, Ingegoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020; 19(5): 1-7. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131.
- Schön MP, Berking C, Biedermann T, Buhl T, Erpenbeck L, Eyerich K, et al. COVID-19 and immunological regulations - from basic and translational aspects to clinical implications. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(8):795-807. doi:10.1111/ddg.14169
- Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):753-764. doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915.
- Skaug B, Khanna D, Swindell WR, Hinchcliff ME, Frech TM, Steen VD. Global skin gene expression analysis of early diffuse cutaneous systemic sclerosis shows a prominent innate and adaptive inflammatory profile. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):379-386. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215894.
- Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):304-320. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30480-1.
- Gasparyan AY, Misra DP, Yessirkepov M, Zimba O. Perspectives of Immune Therapy in Coronavirus Disease. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e176.
- Anand U, Jakhmola S, Indari O, Jha HC, Chen ZS, Tripathi V, et al. Potential Therapeutic Targets and Vaccine Development for SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic Management: A Review on the Recent Update. *Front Immunol.* 2021;12:658519. doi: 10.3389/fimmu.2021.658519.
- Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: the first five years. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(3):228-237. doi: 10.1097/BOR.0000000000000711.
- Del Papa N, Sambataro G, Minniti A, Pignataro F, Caporali R. Novel COReNaVirus Disease 2019 (COVID-19) epidemic: What are the risks for systemic sclerosis patients? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102558. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102558.
- Cruz-Domínguez MP, García-Collinot G, Saavedra MA, Montes-Cortés DH, Morales-Aguilar R, Carranza-Muleiro RA, et al. Malnutrition is an independent risk factor for mortality in Mexican patients with systemic sclerosis: a cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37(7):1101-1109. doi: 10.1007/s00296-017-3753-y.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(11):2737-2747. doi: 10.1002/art.38098.
- Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. Dirección de prestaciones médicas. http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf
- Portal de la Coordinación de Educación en Salud [Internet]. Casos acumulados de COVID-19 en México. 2021. [Citado 01 Julio 2022]. Disponible en: <http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/coronavirus>
- Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020;9(6):1383. doi: 10.3390/cells9061383.
- Matucci-Cerinic M, Bruni C, Allanore Y, Clementi M, Dagna L, Damjanov NS, et al. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):724-726. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217407.
- Ströher U, DiCaro A, Li Y, Strong JE, Aoki F, Plummer F, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus is inhibited by interferon- alpha. *J Infect Dis.* 2004;189(7):1164-7. doi: 10.1086/382597.
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-724. doi: 10.1126/science.abc6027.
- Wu M, Assassi S. The role of type 1 interferon in systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2013;4:266. doi: 10.3389/fimmu.2013.00266.
- O'Reilly S. Toll Like Receptors in systemic sclerosis: An emerging target. *Immunol Lett.* 2018;195:2-8. doi: 10.1016/j.imlet.2017.09.001.
- Del Papa N, Sambataro G, Minniti A, Maglione W, Pignataro F, Caminati A, et al. Impact of COVID-19 outbreak in an Italian cohort of patients with systemic sclerosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20953356. doi: 10.1177/1759720X20953356.
- Worrell JC, O'Reilly S. Bi-directional communication: Conversations between fibroblasts and immune cells in systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2020;113:102526. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102526.
- Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021;184(4):861-880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.

▲*Continuación de adscripciones de los autores*

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México

⁴Universidad Veracruzana, Campus Veracruz, Facultad de Medicina. Veracruz, Veracruz, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Unidad de Investigación en Medicina Traslacional en Enfermedades Hemato-oncológicas. Ciudad de México, México

⁶Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco. Villahermosa, Tabasco, México

⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México

⁸Instituto Nacional de Rehabilitación, “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”. Ciudad de México, México