

Uriel Josette Galicia-Lucas^{1a}, Astrid Asminda Ramírez-Pérez^{1b}

Resumen

Introducción: las infecciones incrementan la morbimortalidad de los pacientes con trastornos autoinmunes; sin embargo, esta asociación no ha sido establecida en enfermedades reumáticas e infección por SARS-CoV-2.

Objetivo: describir las características clínicas y la mortalidad de pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19 grave.

Material y métodos: serie de casos observacional y descriptiva, en pacientes con enfermedades reumáticas e infección grave por SARS-CoV-2, confirmada por PCR o tomografía pulmonar, hospitalizados en la Ciudad de México de marzo a agosto de 2020.

Resultados: se incluyeron 15 pacientes con edad media de 57 años (DE \pm 11), el 66.6% eran mujeres, el 80% tuvieron prueba de PCR positiva. El tiempo de inicio de síntomas hasta la hospitalización, en promedio, fue de 7.2 días (DE \pm 2.1). Falleció el 46.6%. Los pacientes que murieron tenían un nivel medio de plaquetas más bajo en comparación con los sobrevivientes. Los reactantes inflamatorios fueron más altos en los fallecidos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad para las variables relacionadas a la enfermedad reumática.

Conclusiones: las diferencias en mortalidad de pacientes con COVID-19 grave en esta serie de casos parecen estar relacionadas con la infección y no con la enfermedad reumática.

Abstract

Background: Infections increase morbidity and mortality in patients with autoimmune disorders; however, this association has not been established in rheumatic diseases and SARS-CoV-2 infection.

Objective: To describe the clinical characteristics and mortality of patients with rheumatic diseases and severe COVID-19.

Material and methods: Observational and descriptive case series in patients with rheumatic diseases and severe SARS-CoV-2 infection, confirmed by PCR or pulmonary tomography, hospitalized in Mexico City from March to August 2020.

Results: 15 patients with a mean age of 57 years (SD \pm 11) were included, 66.6% were women, and 80% had a positive PCR test. The time from onset of symptoms to hospitalization, on average, was 7.2 days (SD \pm 2.1). 46.6% died. Patients who died had a lower mean platelet level compared to survivors. The inflammatory reactants were higher in the deceased. There were no statistically significant differences in mortality for the variables related to rheumatic disease.

Conclusions: The differences in mortality of patients with severe COVID-19 in this series of cases seem to be related to the infection and not to the rheumatic disease.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Departamento de Reumatología. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-0651-1293^a, 0000-0001-5537-2897^b

Palabras clave

Infecciones por Coronavirus
Enfermedades Reumáticas
Mortalidad Hospitalaria

Keywords

Coronavirus Infections
Rheumatic Diseases
Hospital Mortality

Fecha de recibido: 27-01-21

Fecha de aceptado: 18-03-21



Comunicación con:
Astrid Asminda Ramírez Pérez



Teléfono:
55 5627 6900
ext.21536



Correo electrónico:
astrid.asminda@gmail.com

Introducción

En diciembre de 2019 se identificó un nuevo coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que causó una neumonía aguda, en Wuhan, provincia de Hubei, en China. El patógeno se propagó rápidamente por todo el mundo y fue catalogado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.^{1,2,3,4}

Hasta el 29 de diciembre de 2020, la OMS había confirmado 80 155 187 casos de COVID-19 y un total de 1 771 128 defunciones confirmadas. La región de América ha sido la más afectada. En México, los primeros casos confirmados de COVID-19 se identificaron a finales de febrero de 2020 y actualmente ocupa el cuarto lugar como causa de muerte, con un estimado de 1 383 434 casos confirmados y 122 426 muertes.⁵

Las infecciones son un factor de riesgo para el aumento de la morbilidad en pacientes con trastornos autoinmunes, ya que se asocia con el uso de fármacos inmunosupresores y con la actividad de la enfermedad. No obstante, esta asociación no ha sido bien establecida en pacientes con enfermedades reumáticas e infección por SARS-CoV-2. En este estudio buscamos describir las características clínicas y los resultados clínicos de los pacientes con enfermedades reumáticas que desarrollaron COVID-19 grave.⁶

Métodos

Presentamos los resultados de una serie de casos en los que reportamos datos observacionales y descriptivos de pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19 grave (SaO₂ < 90%, frecuencia respiratoria mayor de 30, más del 50% de afección pulmonar) que fueron hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, de marzo a agosto de 2020. Los pacientes incluidos tenían edades de 18 años y más, así como enfermedad reumática previamente diagnosticada y en seguimiento por un médico reumatólogo, además de infección confirmada por SARS-CoV-2 por PCR o por tomografía pulmonar de alta resolución con imagen compatible para SARS-CoV-2. La información clínica se recuperó de los registros médicos y los datos de laboratorio se recuperaron de las bases de datos de laboratorio electrónicas. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética (R2020-3601-248).

Todos los pacientes se sometieron a pruebas de PCR para el SARS-CoV-2. Los datos recopilados incluyeron características demográficas (edad y sexo), tipo de enfermedad reumática basal y tiempo de evolución, esquema

de tratamiento inmunosupresor al momento de contraer la infección, uso de prednisona y dosis; se reportó actividad de la enfermedad si el reumatólogo tratante lo establecía en la última nota de consulta previa a la infección. En cuanto a la infección por SARS-CoV-2 se recopiló el inicio y duración de los síntomas, puntuación radiológica mediante la escala RALE (*Radiographic Assessment Lung Edema*), marcadores inflamatorios y resultado clínico de COVID-19 (supervivencia o muerte).

El análisis descriptivo de todas las variables se llevó a cabo utilizando estadística de tendencia central y dispersión para variables continuas, además de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Para evaluar las posibles diferencias en el curso clínico de la enfermedad entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron por COVID-19, se evaluaron variables cualitativas dicotómicas mediante la prueba de Chi cuadrada. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk y las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba *t* de Student o *U* de Mann-Whitney. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS versión 23.

Resultados

Características de línea base

Desde marzo de 2020 hasta agosto de 2020 han sido hospitalizados un total de 600 pacientes por COVID-19 en este centro de referencia. De entre estos, 15 pacientes cumplieron los criterios y fueron incluidos en el estudio. La edad media fue de 57 años (desviación estándar [DE] ± 11), el 66.6% (*n* = 10/15) eran mujeres, en comparación con el 33.3% que eran hombres (*n* = 5/15). La enfermedad reumática más frecuente fue la artritis reumatoide en el 40% de los pacientes (*n* = 6/15), seguida del lupus eritematoso sistémico en el 26.7% (*n* = 4/15) y otras entidades en el resto de los pacientes (33.3%; *n* = 5/15). El tiempo medio desde el diagnóstico fue de 15 años (DE ± 8.2), la mayoría recibió tratamiento con prednisona (73.3%; *n* = 11/15), con una dosis mediana de 13 mg/día (rango intercuartílico [RIQ] 5 mg-60 mg), en la última valoración por reumatólogo (previo al proceso infeccioso) todos los pacientes se encontraban sin actividad de su enfermedad y no ameritaban ajustes en su tratamiento.

Todos los pacientes incluidos tenían una presentación clínica sugestiva de COVID-19, incluida una SaO₂ < 90%, por lo que se les realizó la prueba del SARS-CoV-2, con un resultado positivo en el 80% de los sujetos (*n* = 12/15). Los síntomas más comunes fueron fiebre (80%; *n* = 12/15),

disnea (80%; $n = 12/15$), tos (73.3%; $n = 11/15$) y dolor de cabeza (73.3%; $n = 11/15$). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de 7.2 días (DE \pm 2.1).

Hallazgos de laboratorio y radiológicos

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la mediana de hemoglobina fue de 11.24 g/dL (RIQ 9.6-12.8 g/dL). Otros hallazgos de laboratorio entre los pacientes incluyeron plaquetas 160 $10^3/\mu\text{l}$ (RIQ 26-257 $10^3/\mu\text{l}$), leucocitos 7.3 $10^3/\mu\text{l}$ (RIQ 3.6-9.6 $10^3/\mu\text{l}$), creatinina 1.4 mg/dL (RIQ 0.65-2.1 mg/dL), AST 38 UI/L (RIQ 24-65 UI/L), ALT 42 UI/L (RIQ 15-67 UI/L). También se evaluaron los marcadores inflamatorios, con una mediana de ferritina de 2224 ng/mL (RIQ 318 - 2484 ng/mL), mediana de LDH de 539 UI/L (RIQ 249-584 IU/L), mediana de linfocitos de 0.61 $10^3/\mu\text{l}$ (RIQ 0.37 - 1.5 $10^3/\mu\text{l}$) y proteína C reactiva (PCR) mediana a 9.1 mg/dL (RIQ 0.4-9.1 mg/dL).

Todos los pacientes presentaron alteraciones radiográficas según la escala RALE, con afectación moderada en el 26.7% ($n = 4/15$) de los pacientes y afectación grave en el 73.3% ($n = 11/15$) de los pacientes (cuadro I).

Resultados clínicos

Durante el seguimiento, el 40% de los pacientes ($n = 6/15$) requirió ventilación mecánica invasiva, y el 46.6% de los pacientes ($n = 7/15$) falleció.

Algunas variables se asociaron significativamente con un desenlace fatal en los pacientes incluidos en este estudio. Los pacientes que murieron tenían un nivel medio de plaquetas más bajo en comparación con los pacientes que sobrevivieron (26 $10^3/\mu\text{l}$ [IQR 15-165 $10^3/\mu\text{l}$] frente a 250 $10^3/\mu\text{l}$ [IQR 175 409 $10^3/\mu\text{l}$]; $p < 0.01$). Además, los niveles de dímero D fueron significativamente más altos en los pacientes que murieron en comparación con los pacientes que sobrevivieron (3.8 $\mu\text{l/mL}$ [IQR 2.9-11 $\mu\text{l/mL}$] frente a 1.14 $\mu\text{l/mL}$ [IQR 0.76-2.4 $\mu\text{l/mL}$]; $p < 0.05$). De manera similar, los niveles de LDH también fueron más altos en los pacientes que murieron en comparación con los que sobrevivieron (584 UI/L [IQR 404-904] frente a 309 UI/L [IQR 217-354 UI/L]; $p < 0.05$), así como los niveles de ferritina (2484 ng/mL [IQR 600-8398 ng/mL] frente a 409 ng/mL [IQR 225-741 ng/mL]; $p < 0,01$) (cuadro II).

Discusión

Los pacientes con enfermedades reumáticas comúnmente se someten a esquemas terapéuticos que se dirigen

Cuadro I Características demográficas y clínicas de los pacientes

	$n = 15$
Edad en años, media (DE)	57 (\pm 11)
Sexo	
Mujeres (%)	10 (66.6)
Hombres (%)	5 (33.3)
Enfermedades reumáticas	
Artritis reumatoide (%)	6 (40)
LES (%)	4 (26.6)
Otras (%)	5 (33.3)
Comorbilidades	
Hipertensión (%)	7 (46.6)
Diabetes (%)	2 (13.3)
COVID-19	
Prueba PCR positiva (%)	12 (80)
Días de aparición de síntomas, media (DE)	7.2 (\pm 2.1)
Fiebre (%)	12 (80)
Disnea (%)	12 (80)
Tos (%)	11 (73.3)
Cefalea (%)	11 (73.3)
Escala RALE	
Moderado (%)	4 (26.7)
Severo (%)	11 (73.3)
Ventilación mecánica	6 (40)
Muerte	7 (46.6)
Laboratorio	
Hemoglobina g/dL, media (RIQ)	11.2 (9.6-12.8)
Plaquetas $10^3/\mu\text{l}$, media (RIQ)	160 (26-257)
Leucocitos $10^3/\mu\text{l}$, media (RIQ)	7.3 (3.6-9.6)
Creatinina mg/dL, media (RIQ)	1.4 (0.65-2.1)
AST UI/L, media (RIQ)	38 (24-65)
ALT UI/L, media (RIQ)	42 (15-67)
Marcadores de inflamación:	
Ferritina ng/mL, media (RIQ)	2224 (318-2484)
LDH UI/L, media (RIQ)	539 (249-584)
Linfocitos $10^3/\mu\text{l}$, media (RIQ)	0.61 (0.37-1.5)
PCR mg/dL, media (RIQ)	9.1 (0.4-9.1)

LES: Lupus Eritematoso Sistémico; PCR: proteína C-reactiva; LDH: Lactato deshidrogenasa; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartílico

Cuadro II Diferencias entre grupos según mortalidad

	Muerte (n = 7)	Sobrevivientes (n = 8)	Valor de p
Edad en años, media (DE)	59.8 (± 11.14)	54.5 (± 11.5)	0.37 *
Sexo, mujer (%) [†]	6 (40)	4 (13.3)	0.6***
Enfermedades reumáticas			
Años de tiempo de diagnóstico, media (DE)	11 (± 6)	18 (± 9.1)	0.13*
Prednisona ≥ 5 mg por día (%) [†]	4 (26.7)	6 (40)	0.6***
Uso de dos o más inmunosupresores (%) [†]	6 (40)	4 (26.7)	0.28***
COVID-19			
Días de hospitalización, media (RIQ)	6.5 (4.2-9.2)	8 (1-13)	1**
Días de aparición de síntomas, media (RIQ)	13 (11-21)	12.5 (12-18.5)	0.86 **
RALE severo (%) [†]	5 (33.3)	6 (40)	0.56***
Ventilación mecánica invasiva (%) [†]	5 (33.3)	1 (6.7)	0.04***
Laboratorio			
Hemoglobina g/dL, media (RIQ)	8.5 (8-11.6)	12.4 (10-14.4)	1**
Linfocitos 10 ³ /μl, media (RIQ)	0.61 (0.18-1.7)	0.68 (0.37-1.79)	0.07 **
Plaquetas 10 ³ /μl, media (RIQ)	26 (15-165)	250 (175-409)	0.01 **
Dímero D, μl/ml, media (RIQ)	3.8 (2.9-11)	1.14 (0.76-2.4)	0.05 **
LDH UI/L, media (RIQ)	584 (404-904)	309 (217-354)	0.05 **
Ferritina ng/ml, media (RIQ)	2484 (600-8398)	409 (225-741)	0.01 **
Creatinina mg/dL, media (RIQ)	1.6 (0.65-2.18)	0.74 (0.64-2.07)	0.53 **
AST UI/L, media (RIQ)	65 (36-101)	26.5 (14.5-39.1)	0.09 **
ALT UI/L, media (RIQ)	22.5 (12-42.5)	67 (24-118)	0.054**
PCR mg/dL, media (RIQ)	9.1 (2.8-26.9)	1.38 (0.44-3)	0.14 **

PCR: Proteína C reactiva; LDH: Deshidrogenasa láctica; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; RALE: Evaluación radiográfica del edema pulmonar; RIQ: Rango intercuartílico, DE: Desviación estándar. *t de Student, **U de Mann-Whitney, ***Prueba exacta de Fisher

[†]Los porcentajes se calcularon a partir de la población total. Otros inmunosupresores (leflunomida, metotrexato, ácido micofenólico, azatioprina y rituximab

directa o indirectamente al sistema inmunológico, lo que conduce a deficiencias inmunológicas celulares que pueden aumentar la susceptibilidad a diversas infecciones virales, bacterianas, fúngicas y parasitarias. En consecuencia, hay varios factores que implicarían que los pacientes con enfermedades reumáticas pudieran tener un mayor riesgo de obtener peores resultados clínicos por COVID-19, incluida la hospitalización, las complicaciones y la muerte. No obstante, los datos en esta población específica durante esta pandemia han sido escasos y contradictorios.^{7,8,9}

En este estudio buscamos identificar las características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas que desarrollaron COVID-19 grave. Además, evaluamos distintas variables para identificar aquellas significativamente asociadas a peores resultados en esta población de pacientes. La edad media de los pacientes incluidos en este estudio fue de 57 años, y la mayoría de los pacientes eran mujeres, como se ha descrito ampliamente en términos de la prevalencia de enfermeda-

des reumáticas en la población general y en otras series de COVID-19.^{10,11,12,13} Es importante resaltar que esto difiere de los sujetos generalmente afectados por COVID-19 grave, que se presenta con mayor frecuencia en pacientes masculinos de 30 a 79 años de edad.¹⁴ Las comorbilidades identificadas en nuestro estudio se asemejan mucho a los informes anteriores, incluida la hipertensión, la cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus, pues la mayoría de los pacientes (80%) presentan una o más comorbilidades, la más común de las cuales fue la hipertensión.^{15,16}

Las enfermedades reumáticas más frecuentes fueron la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, lo que se correlaciona con otros estudios descriptivos ya reportados. Se ha comentado que un factor de mal pronóstico es el uso de prednisona superior a 10 mg, la mayoría de nuestros pacientes tenían algún inmunosupresor y prednisona en dosis moderadas y bajas con una media de 13 mg, en nuestro estudio no se demostró que esta dosis se encontrara en mayor proporción en el grupo con desenlace fatal.^{16,17} Nues-

tra población no tenía datos de actividad de la enfermedad previos al proceso infeccioso, y durante la hospitalización por COVID-19 no se valoró este parámetro ya que, como se ha reportado en otros estudios, esto puede modificar los resultados obtenidos no siempre habiendo una correlación, esto debido a que los marcadores inflamatorios utilizados no son específicos y tampoco tienen la precisión para diferenciar entre un proceso infeccioso y un brote.¹⁸

Durante la hospitalización por COVID-19, los síntomas mostrados por los pacientes incluidos se asemejan a los datos descritos anteriormente, que incluyen fiebre, tos, mialgia, artralgia y disnea, siendo los que se informaron con mayor frecuencia. Los síntomas notificados con menos frecuencia incluyeron dolor de cabeza, hemoptisis, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Hubo una media de 7.2 días \pm 2.1 desde el inicio de los síntomas y la hospitalización, similar a los 8 días informados anteriormente para la enfermedad grave.

Entre los pacientes incluidos el 80% tenía una prueba de PCR SARS-CoV-2 positiva y, lo que es más importante, el 100% presentaba una afección radiológica predominantemente grave según los criterios RALE. Si bien el diagnóstico no se determinó molecularmente en todos los pacientes incluidos, es importante resaltar que la afección por TC junto con la presentación clínica sugestiva de COVID-19 se ha reportado que tiene un 84% en cuanto a sensibilidad y un 80% en cuanto a especificidad para el diagnóstico, especialmente cuando el estudio es interpretado por un médico radiólogo.¹⁹

Estudios anteriores sobre los resultados de COVID-19 han descrito que la presencia de linfopenia, leucopenia, niveles elevados de PCR, AST y ALT, así como un aumento del dímero D y LDH se asociaron con un resultado desfavorable.^{20,21,22} En este estudio, a todos los pacientes incluidos se les realizó una evaluación de laboratorio basal de los parámetros antes mencionados, y en conjunto identificamos niveles aumentados de PCR, LDH y ferritina, aunque el resto de laboratorios no presentó una alteración significativa.

La mortalidad en esta serie de casos fue considerable, similar a los datos informados anteriormente para pacientes con enfermedad grave, que representa el 5% de todos los casos.^{23,24,25,26} De los 15 pacientes incluidos, 6 requirieron ventilación mecánica y 7 (46.6%) tuvieron un desenlace fatal. Identificamos variables que se comportan diferentes entre los grupos respecto a la mortalidad, incluida la trombocitopenia y el aumento de los niveles de LDH, dímero D y ferritina. No obstante, la enfermedad reumática basal o el tratamiento que se administra actualmente no pareció influir significativamente en la mortalidad o la supervivencia, ya

que las diferencias observadas entre los pacientes fallecidos y los supervivientes se observaron en las variables relacionadas con la respuesta inflamatoria generada a lo largo del curso de COVID-19.

No obstante, es importante interpretar los resultados a la luz de las limitaciones del estudio, particularmente la muestra pequeña que limita los análisis estadísticos como un modelo multivariado para observar variables asociadas de forma independiente. Además, no a todos los pacientes se les estaba dando seguimiento por el servicio de Reumatología de esta unidad, lo que dificulta sacar conclusiones sobre la actividad de la enfermedad y su relación con la infección por COVID-19. Además, había algunos datos que faltaban en el expediente clínico, incluidas las medidas antropométricas, por lo que no se evaluaron algunas variables importantes. Sin embargo, existen varias fortalezas, por ejemplo, todos los pacientes fueron atendidos en una sola institución, así como una muestra representativa entre 600 pacientes que fueron hospitalizados por COVID-19 grave en esta unidad. Se necesitan más investigaciones para evaluar esta desafiante población en medio de la pandemia actual.

Conclusiones

Los resultados de este estudio, que incluyó a pacientes con enfermedades reumáticas basales que desarrollaron COVID-19 grave, muestran una mortalidad del 46.6%. Se observaron diferencias en la mortalidad en algunas variables, incluida la trombocitopenia, aumento de DHL, ferritina, AST y dímero D. Todos estos podrían representar factores de riesgo de mortalidad, sin embargo, esto no se puede evaluar en este informe actual, aunque el hallazgo se asemeja a los datos anteriores. Es importante considerar que estos datos son exploratorios, ya que el estudio es observacional y descriptivo.

La presentación clínica de COVID-19 en este estudio es similar a la descrita en la población general, incluidos los días hasta el inicio de los síntomas, los síntomas notificados, la afección pulmonar y la mortalidad. Actualmente, los datos no pueden implicar si la enfermedad reumática basal está asociada con un mayor riesgo de muerte en esta población. Sin embargo, se deben considerar estudios futuros para evaluar los factores de riesgo y evaluar los cocientes de riesgo de las variables significativamente asociadas informadas en esta serie de casos.

.....
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.

Referencias

- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020; 323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394
- Wang X, Zhou Q, He Y, Liu L, Ma X, Wei X, et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2000544. doi: 10.1183/13993003.00544-2020
- MacKenzie JS, Smith DW. COVID-19: A novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: What we know and what we don't. *Microbiol Aust.* 2020;41(1):45-50. doi: 10.1071/MA20013
- Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, Daoudi NE, Imtara H, Bencheikh N, et al. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *J Immunol Res.* 2020;2020. doi: 10.1155/2020/1357983
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID. Genève, Switzerland: WHO; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-themedia-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S737-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217460.
- F. Atzeni, K. Bendtzen, F. Bobbio-Pallavicini, F. Conti, M. Cutolo, C. Montecucco, et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases, *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(48):S67-73.
- Hsu CY, Ko CH, Wang JL, Hsu TC, Lin CY. Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: A nationally representative cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):1-10. doi: 10.1186/s13075-019-1997-5
- Botha-Scheepers SA, Sarembock B. Infections in the management of rheumatic diseases: An update. *South African Med J.* 2015;105(12):1-3. doi: 10.7196/samj.2015.v105i12.10220.
- Sanchez-Piedra C, Diaz-Torne C, Manero J, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa Í, Gonzalez-Gay MA, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with biological and synthetic targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):988-90.
- Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F, Airò P, et al. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e549-56. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30169-7
- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Tovey SL, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19- related death in people with rheumatic diseases : results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician- reported registry. 2021;1-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498
- Grainger R, Machado PM, Robinson PC. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;1-11. doi: 10.1016/j.berh.2020.101657
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Siordia, JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature, *J Clin Virol.* 2020;127:104357. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104357
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Al-Adely S, Carmona L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-66. doi :10.1136/annrheumdis-2020-217871
- Favalli EG, Monti S, Ingegnoli F, Balduzzi S. Incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases treated with targeted immunosuppressive drugs: what can we learn from observational data? *Arthritis Rheum.* 2020;10.1002/art.41388. doi: 10.1002/art.41388.
- Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, Martínez-Blanco J, Cañas CA, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(1):46-54.
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology.* 2020;296(2):E46-54. doi: 10.1148/radiol.2020200823
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-66. doi: 10.1056/NEJMcp2009249
- Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies, *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):667-668. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424
- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2451-60. doi: 10.1056/NEJMcp2009575
- Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):1-7. doi: 10.1111/eci.13378
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
- Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena-Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. 2020;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.

.....
Cómo citar este artículo: Galicia-Lucas UJ, Ramírez-Pérez AA. COVID-19 grave y desenlace en pacientes con enfermedades reumáticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(2):127-32.