

Artículo original

Características clínicas y evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con lupus eritematoso sistémico en Argentina: datos del registro nacional SAR-COVID

Clinical characteristics and course of SARS-CoV-2 infection in patients with systemic lupus erythematosus in Argentina: data from the SAR-COVID national registry

Carolina Ayelén Isnardi¹, Karen Roberts¹, Yohana Tissera², Ingrid Petkovic², Guillermo Berbotto², Carla Gobbi², Romina Tanten², Karina Cogo², Cecilia Asnal², Andrea Baños², Florencia Vivero², María Marcela Schmid², María Alicia Lázaro², Noelia German², Lorena Takashima², Julia Scafati², Marina Laura Werner², Luciana Casalla², Carla Matellan², Diana M. Castrillon², Florencia Rodríguez², Sebastián Moyano², María Luz Martín², Vanesa Cosentino², Natalia Herscovich², Elda R. Tralice², Tatiana Barbich², Dora L. Vásquez², Emilio Buschiazzo², Pablo Maid², Ana C. Ledesma², Víctor Yohena², Gimena Gómez¹, Rosana Quintana¹, Guillermo J. Pons-Estel¹; investigadores del Registro SAR-COVID

RESUMEN

¹ Unidad de Investigación, Sociedad Argentina de Reumatología, Registro SAR-COVID, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Investigador/a del registro SAR-COVID, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Introducción: el lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad sistémica que se ha asociado a mayor severidad con la infección por SARS-CoV-2. Particularmente la alta actividad de la enfermedad y algunos inmunosupresores se han vinculado a peores desenlaces.

Objetivos: describir las características por SARS-CoV-2 en pacientes con LES en Argentina del registro SAR-COVID y establecer los factores asociados a peor desenlace de la misma.

Materiales y métodos: estudio observacional. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES con infección confirmada por SARS-CoV-2 (RT-PCR y/o serología positiva) del registro SAR-COVID. Los datos se recolectaron desde agosto de 2020 hasta marzo de 2022. El desenlace de la infección se midió mediante la escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud (EO-OMS). Se definió COVID-19 severo con un valor EO-OMS ≥ 5 . Análisis descriptivo, test T de Student, test de Mann Whitney U, ANOVA, χ^2 y Fisher. Regresión logística múltiple.

Resultados: se incluyeron 399 pacientes, el 93% de sexo femenino, con una edad media de 40,9 años (DE 12,2). El 39,6% tenía al menos una comorbilidad. Al momento de la infección, el 54,9% recibía glucocorticoides, el 30,8% inmunosupresores y el 3,3% agentes biológicos. La infección por SARS-CoV-2 fue leve en la mayoría de los casos, mientras que un 4,6% tuvo curso severo y/o falleció. Estos últimos presentaban comorbilidades, usaban glucocorticoides y tenían síndrome antifosfolipídico (SAF) con mayor frecuencia y mayor actividad de la enfermedad al momento de la infección. En el análisis multivariado, la hipertensión arterial, el diagnóstico de SAF y el uso de glucocorticoides se asociaron a hospitalización severa y/o muerte por COVID-19 (EO-OMS ≥ 5).

Conclusiones: en esta cohorte de pacientes con LES con infección por SARS-CoV-2 confirmada, la mayoría cursó de manera sintomática, un 22,1% fue hospitalizado y un 5% requirió ventilación mecánica. La mortalidad fue cercana al 3%. El diagnóstico de SAF, tener hipertensión arterial y el uso de glucocorticoides se asociaron significativamente con COVID-19 severo.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; SARS-CoV-2; COVID-19.

ABSTRACT

Contacto de la autora: Carolina Ayelén Isnardi
E-mail: carolina.isnardi@reumatologia.org.ar

Fecha de trabajo recibido: 19/11/22
Fecha de trabajo aceptado: 14/12/22

Conflictos de interés: SAR-COVID es un registro estratégico de la Sociedad Argentina de Reumatología, multisponsor. Los siguientes laboratorios entregaron subsidios irrestrictos: Pfizer, Abbvie, Elea Phoenix. Ninguno tiene acceso a los datos de los pacientes. Además, se recibieron dos becas del International League of Associations for Rheumatology (ILAR).

Key words: systemic lupus erythematosus; SARS-CoV-2; COVID-19.

Introduction: systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic disease that has been associated with greater severity with SARS-CoV-2 infection. Particularly high disease activity and some immunosuppressants have been linked to worse outcomes.

Objectives: to describe the characteristics due to SARS-CoV-2 in patients with SLE in Argentina from the SAR-COVID registry and to establish the factors associated with a worse outcome of the same.

Materials and methods: observational study. Patients diagnosed with SLE with confirmed SARS-CoV-2 infection (RT-PCR and/or positive serology) from the SAR-COVID registry were included. Data was collected from August 2020 to March 2022. The outcome of the infection was measured using the World Health Organization - ordinal scale (WHO-OS). Severe COVID-19 was defined as an WHO-OS value ≥ 5 . Descriptive analysis, Student's T test, Mann Whitney U, ANOVA, chi2 and Fisher. Multiple logistic regression.

Results: a total of 399 patients were included, 93% female, with a mean age of 40.9 years (SD 12.2), 39.6% had at least one comorbidity. At the time of infection, 54.9% were receiving glucocorticoids, 30.8% immunosuppressants, and 3.3% biological agents. SARS-CoV-2 infection was mild in most cases, while 4.6% had a severe course and/or died. The latter had comorbidities, used glucocorticoids and had antiphospholipid syndrome (APS) more frequently and higher disease activity at the time of infection. In the multivariate analysis, high blood pressure, the diagnosis of APS, and the use of glucocorticoids were associated with severe hospitalization and/or death from COVID-19 (WHO-EO ≥ 5).

Conclusions: in this cohort of SLE patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, most had a symptomatic course, 22.1% were hospitalized, and 5% required mechanical ventilation. Mortality was close to 3%. The diagnosis of APS, having high blood pressure, and the use of glucocorticoids were significantly associated with severe COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, en diciembre de 2019, los pacientes con enfermedades inmunomediadas fueron identificados como población de riesgo. Particularmente, aquellos con lupus eritematoso sistémico (LES) constituyen un grupo de especial interés dado que esta enfermedad afecta predominantemente a personas de etnia no caucásica y de bajos recursos socioeconómicos, factores que a su vez se asociaron con mayor diseminación viral, una presentación más agresiva y peor evolución de la infección¹⁻⁴.

En comparación con la población general, estudios locales e internacionales concluyeron que los pacientes con enfermedades inmunomediadas presentan COVID-19 más severo⁵⁻⁶. En el caso de los pacientes con LES, el diagnóstico de nefritis lúpica se ha asociado a mayor riesgo de hospitalización, insuficiencia renal aguda y sepsis⁷. Asimismo, si bien los datos de diferentes cohortes son contradictorios, se ha reportado mayor mortalidad en pacientes con LES⁷⁻⁹. Esto puede explicarse por el efecto de la misma enfermedad sobre el curso de la infección, como así también por los tratamientos recibi-

dos. En este contexto, el uso de glucocorticoides, algunos inmunosupresores y la alta actividad de la enfermedad se han relacionado con peor desenlace de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con LES¹⁰⁻¹¹. En contraposición, algunos polimorfismos de la vía del interferón (IFN) de tipo I presentes en pacientes con LES, asociados a mayores niveles circulantes de esta citocina, se identificaron como factores protectores de mortalidad por COVID-19, reconociendo el rol del IFN en la respuesta inmune antiviral¹².

Sin embargo, hasta la fecha, no contamos con datos locales acerca de la evolución de la COVID-19 en pacientes con LES. Por esta razón, los objetivos de este estudio fueron describir las características de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con LES del registro SAR-COVID y establecer factores asociados a peor desenlace de la misma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y criterios de selección de pacientes

Para el estudio se recabaron datos de los pacientes con LES del registro SAR-COVID, el cual es nacional, multicéntrico, observacional y vo-

luntario, desarrollado por la Sociedad Argentina de Reumatología. Su diseño y características se publicaron previamente¹³. Se recolectaron los datos de pacientes con enfermedad reumática e infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) y/o serología positiva. Se consignaron datos sociodemográficos, características de la enfermedad, su actividad y tratamiento al momento de la infección, además de las características, sintomatología, evolución y complicaciones relacionadas con la COVID-19.

Para este trabajo se realizó un corte de los datos incluidos en la visita basal entre agosto de 2020 y febrero de 2022. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de LES según criterio del médico tratante. Se excluyeron aquellos que tenían diagnóstico concomitante de otra enfermedad reumática inmunomediada, a excepción del síndrome de Sjögren y síndrome antifosfolípido (SAF) (Figura 1).

Para establecer la severidad de la infección por SARS-CoV-2 se utilizó la escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud (EO-OMS) (Tabla 1)¹⁴. Se empleó el punto de corte ≥ 5 (hospitalización severa y/o muerte por COVID-19) como desenlace primario.

Consideraciones éticas

Este estudio lo aprobó un Comité de Ética independiente (Comité de Ética Dr. Claude Bernard-SARCOVID.20200526.16.PI, 8 de junio de 2020) y se realizó en concordancia con las guías de Buenas Prácticas Clínicas, el Consejo Internacional de Armonización y con los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki, la Ley 3301/09 y las guías del Comité de

Ética local. Todos los pacientes fueron debidamente informados y firmaron el correspondiente consentimiento informado previamente a su inclusión. Los datos personales fueron tratados según la normativa de la ley nacional de Protección de datos personales (Ley 25.326). Este estudio se encuentra registrado en *Clinical Trials* bajo el número de identificación NCT04568421.

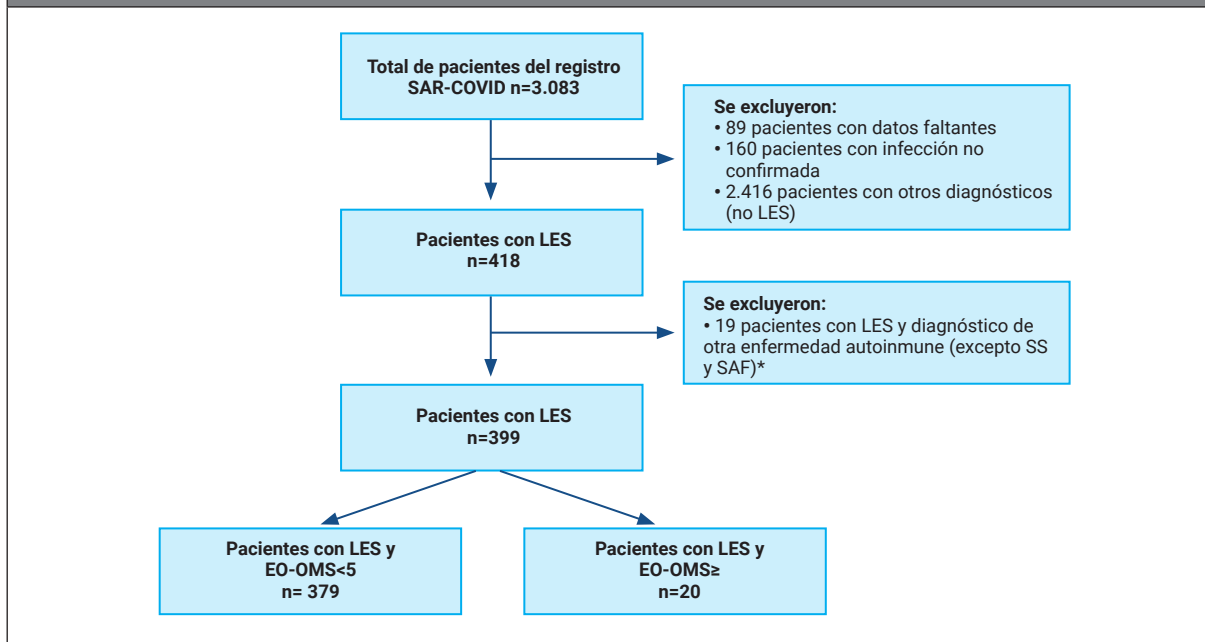
Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. La distribución de las variables continuas se evaluó con diagrama de caja, inspección visual del histograma y prueba de Shapiro-Wilk, y se expresaron en medianas y rango intercuartílico (RIC) o bien como medias con su correspondiente desvío estándar (DE) según correspondiera, y las categóricas en frecuencia y porcentaje.

Para establecer la asociación entre las diferentes variables sociodemográficas y clínicas y la hospitalización severa y/o muerte por COVID-19 (EO-OMS ≥ 5) se utilizaron la prueba de χ^2 , test exacto de Fisher, test T de Student, test de Mann Whitney U, ANOVA, según correspondiera. Finalmente, todas las variables que presentaron asociación con un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariado y aquellas que, según el criterio del investigador se consideraron relevantes, se incluyeron en modelos de regresión múltiple (*logit function* de enlace) utilizando como variable dependiente EO-OMS ≥ 5 . Posteriormente, se realizó la selección de variables con un método paso a paso.

Se consideró una $p < 0,05$ como significativa. Para los análisis se usó el programa R versión 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, USA).

Figura 1: Selección de pacientes con lupus eritematoso sistémico del registro SAR-COVID.



Diagnósticos concomitantes: 10 pacientes con artritis reumatoidea, 5 con esclerosis sistémica, 2 con miopatía inflamatoria, 1 con artritis idiopática juvenil, 1 con otras artritis inflamatorias.

LES: lupus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren; SAF: síndrome antifosfolípido; EO-OMS: escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud

Tabla 1: Escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud para valorar la severidad de la infección por SARS-CoV-2¹⁴.

Estado del paciente	Descripción	Puntaje
No infectado	Sin evidencia clínica o virológica de infección	0
Ambulatorio	Sin limitación de las actividades	1
	Con limitación de las actividades	2
Hospitalizado con enfermedad leve	Hospitalizado, sin oxigenoterapia	3
	Oxígeno por máscara o cánula nasal	4
Hospitalizado con enfermedad severa	Ventilación mecánica no invasiva o dispositivos de alto flujo	5
	Intubación o ventilación mecánica invasiva	6
	Ventilación + vasopresores, oxigenación por membrana extracorpórea	7
Muerte	Muerte	8

RESULTADOS

Se incluyeron 399 pacientes, el 93% de sexo femenino, con una edad media de 40,9 años (DE 12,2). La mitad era de etnia mestiza y la mayoría tenía cobertura de salud (obra social y/o prepaga). El 39,6% presentaba al menos una comorbilidad y fueron la hipertensión arterial y la obesidad las más frecuentes. Al momento de la infección, el 45,1% recibía glucocorticoides, el 72,7% hidroxycloquina, el 30,8% inmunosu-

presores, incluyendo el 16,5% mofetil micofenolato/ácido micofenólico y el 13% azatioprina. Solo cuatro pacientes usaban rituximab y nueve belimumab (Tabla 2).

La infección por SARS-CoV-2 fue leve en la mayoría de los casos; el 77,8% cursó de manera ambulatoria (EO-OMS=1 y 2) y el 17,0% fue considerado hospitalizado leve (EO-OMS=3 y 4). El 2,3% tuvo curso severo (EO-OMS=5-7) y el 2,3% falleció debido a la COVID-19 (EO-OMS=8).

Los pacientes con peor evolución (EO-OMS ≥ 5) tenían, con mayor frecuencia, comorbilidades, particularmente hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y enfermedad cerebrovascular. Asimismo, presentaban mayor actividad de la enfermedad al momento de la infección, usaban glucocorticoides con mayor frecuencia y a mayores dosis. También tenían SAF concomitante con mayor frecuencia (Tabla 2).

En el 75,2% de los casos el diagnóstico se hizo por RT-PCR, en el 24,8% por serologías y en el pequeño grupo restante se emplearon ambos métodos. En la mayoría de los casos la infección se diagnosticó en el contexto de una consulta externa (55,1%) o en el departamento de urgencias (27,3%). El 58,6% reportó haber tenido contacto estrecho con un caso confirmado o sospechoso de infección por SARS-CoV-2, mientras que en el 34,6% el contagio fue considerado comunitario. En comparación con el resto de los pacientes, aquellos con COVID-19 hospitalizado severo o que murieron fueron diagnosticados con mayor frecuencia durante la hospitalización (50,0% vs. 6,1%; $p < 0,001$) y con menor frecuencia durante la consulta externa (20,0% vs. 57,0%; $p = 0,003$). Asimismo, se contagiaron con mayor frecuencia durante su estadía en un centro asistencial para pacientes con COVID-19 (25,0% vs. 2,1%; $p < 0,001$).

El 94,2% desarrolló síntomas de infección y los más frecuentes fueron: fiebre, cefalea y tos (Figura 2). El tiempo mediano de duración de los síntomas fue de 13,0 días (RIC 10.0-20.0), significativamente mayor en aquellos con COVID-19 hospitalizado severo o que murieron (27,5 días, RIC 23.0-40.0; $p < 0,001$). Además, estos últimos tuvieron fiebre (75,0% vs. 48,8%; $p = 0,04$),

tos (65,0% vs. 37,7%; $p = 0,028$) y disnea (60% vs. 14,5%; $p < 0,001$) con mayor frecuencia.

Durante la evolución, 88 (22,1%) pacientes fueron hospitalizados, la mayoría (44,3%) sin requerimiento de oxígeno. El 34,1% utilizó oxígeno por máscara o cánula nasal, mientras que el 2,3% y el 19,3% requirieron ventilación mecánica no invasiva e invasiva, respectivamente. Durante la internación, el 64,8% de los pacientes recibió al menos un tratamiento farmacológico para el manejo de la COVID-19, particularmente corticoides y anticoagulación (Tabla 3). Se reportaron 26 complicaciones durante la hospitalización: síndrome de distrés respiratorio del adulto (12; 3,0%) y sepsis o shock séptico (12; 3,0%) fueron los más frecuentes. Además, tres casos de tormenta de citoquinas y tres de miocarditis o insuficiencia cardíaca nueva. No hubo casos de trombosis venosa o arterial. Todas las complicaciones fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de pacientes con peor desenlace (EO-OMS ≥ 5) ($p > 0,05$ en todos los casos). Asimismo, se documentó un caso de brote de la enfermedad caracterizado por encefalitis y microangiopatía trombótica en el contexto de la infección.

En el análisis multivariado, ajustado para edad, sexo, etnia, nivel socioeconómico, educación, cobertura de salud, comorbilidades, enfermedades autoinmunes concomitantes, actividad de la enfermedad y drogas antirreumáticas al momento de la infección, la hipertensión arterial, el diagnóstico de SAF y el uso de glucocorticoides se asociaron a hospitalización severa y/o muerte por COVID-19 (EO-OMS ≥ 5) (Figura 3).

Tabla 2: Características de los pacientes con lupus eritematoso sistémico e infección por SARS-CoV-2 del registro SAR-COVID.				
	Total n=399	EO-OMS<5 n=379	EO-OMS≥5 n=20	p
Sexo femenino, n (%)	371 (93,0)	353 (93,1)	18 (90,0)	0,642
Edad (años), media (DE)	40,9 (12,2)	40,6 (11,9)	46,2 (16,5)	0,142
Etnia, n (%)				
Caucásica	150 (37,6)	142 (37,5)	8 (40,0)	0,350
Mestiza	205 (51,4)	197 (52,0)	8 (40,0)	
Otra	44 (11,0)	40 (10,6)	4 (20,0)	
Nivel socioeconómico, n (%)				
Alto/medio-alto	47 (12,5)	43 (12,0)	4 (22,2)	0,321
Medio	200 (53,2)	193 (53,9)	7 (38,9)	
Bajo/medio-bajo	129 (34,3)	122 (34,1)	7 (38,9)	
Educación (años), media (DE)	12,9 (3,6)	12,9 (3,6)	12,9 (4,8)	0,916
Cobertura médica, n (%)				
Obra social y/o prepaga	248 (62,2)	237 (62,5)	11 (55,0)	0,660
Pública	151 (37,8)	142 (37,5)	9 (45,0)	
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión arterial	158 (39,6)	144 (39,0)	14 (70,0)	0,012
Obesidad	70 (18,0)	59 (16,0)	11 (55,0)	<0,001
Enfermedad pulmonar	48 (12,4)	44 (11,9)	4 (21,1)	0,274
Enfermedad renal crónica	25 (6,4)	24 (6,5)	1 (5,3)	1,000
Cáncer	16 (4,1)	12 (3,3)	4 (21,1)	0,005
Diabetes mellitus	12 (3,1)	11 (3,0)	1 (5,3)	0,459
Enfermedad cerebrovascular	9 (2,3)	7 (1,9)	2 (10,5)	0,067
Enfermedad cardiovascular	6 (1,6)	3 (0,8)	3 (15,8)	0,002
	4 (1,0)	4 (1,9)	0 (0)	1
Hábito tabáquico, n (%)				
Actual	22 (6,2)	22 (6,4)	0 (0)	0,013
Pasado	58 (16,2)	51 (14,9)	7 (46,7)	
Tiempo de evolución del LES, mediana (RIC)	8,0 (4,0-14,0)	8,0 (4,0-13,0)	7,5 (2,8-16,5)	0,976
Enfermedad concomitante, n (%)				
Síndrome de Sjögren	10 (2,5)	10 (2,6)	0 (0)	1,000
Síndrome antifosfolípido	31 (7,8)	26 (6,9)	5 (25,0)	0,014
Actividad del LES, n (%)				
Remisión/baja actividad	302 (75,7)	293 (77,3)	9 (45,0)	0,004
Moderada/alta actividad	79 (19,8)	70 (18,5)	9 (45,0)	
Desconocido	18 (4,5)	16 (4,2)	2 (10,0)	
Dosis de glucocorticoides (dosis equivalente prednisona), n (%)				
0 mg/día	219 (54,9)	213 (56,2)	6 (30,0)	0,005
<10 mg/día	119 (29,8)	113 (29,8)	6 (30,0)	
≥10 mg/día	61 (15,3)	53 (14,0)	8 (40,0)	
FAME, n (%)				
Hidroxicloroquina	290 (72,7)	280 (73,9)	10 (50,0)	0,038
Mofetil micofenolato/ácido micofenólico	66 (16,5)	62 (16,4)	4 (20,0)	0,756
Azatioprina	52 (13)	49 (12,9)	3 (15,0)	0,734
Metotrexato	28 (7)	28 (7,4)	0 (0)	0,382
Leflunomida	3 (0,8)	3 (0,8)	0 (0)	1,000
Ciclofosfamida	3 (0,8)	3 (0,8)	0 (0)	1,000
Tacrolimus	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (5,0)	0,098
FAME biológicos, n (%)				
Rituximab	4 (1,0)	3 (0,8)	1 (5,0)	0,187
Belimumab	9 (2,3)	8 (2,1)	1 (5,0)	0,374

EO-OMS: escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud; n: número; DE: desvío estándar; Enf.: enfermedad; RIC: rango intercuartílico; FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla 3: Tratamientos farmacológicos utilizados por los pacientes con lupus eritematoso sistémico que requirieron hospitalización durante el curso de la evolución de la COVID-19.

	Total n=88	EO-OMS<5 n=68	EO-OMS≥5 n=20	P
Tratamiento farmacológico, n (%)	57 (64,8)	37 (54,4)	20 (100)	<0,001
Dexametasona	42 (47,7)	25 (36,8)	17 (85,0)	<0,001
Glucocorticoides orales	11 (12,5)	8 (11,8)	3 (15,0)	0,707
Metilprednisolona	6 (6,8)	4 (5,9)	2 (10,0)	0,022
Anticoagulación	20 (22,7)	9 (13,2)	11 (55,0)	<0,001
Antimaláricos	6 (6,8)	3 (4,4)	3 (15,0)	0,128
Azitromicina	24 (27,3)	17 (25,0)	7 (35,0)	0,550
Oseltamivir	2 (2,3)	0 (0)	2 (10,0)	0,05
Lopinavir/ritonavir	1 (1,1)	0 (0)	1 (5,0)	0,227

EO-OMS: escala ordinal de la Organización Mundial de la salud; n: número.

Figura 2: Frecuencia de síntomas de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

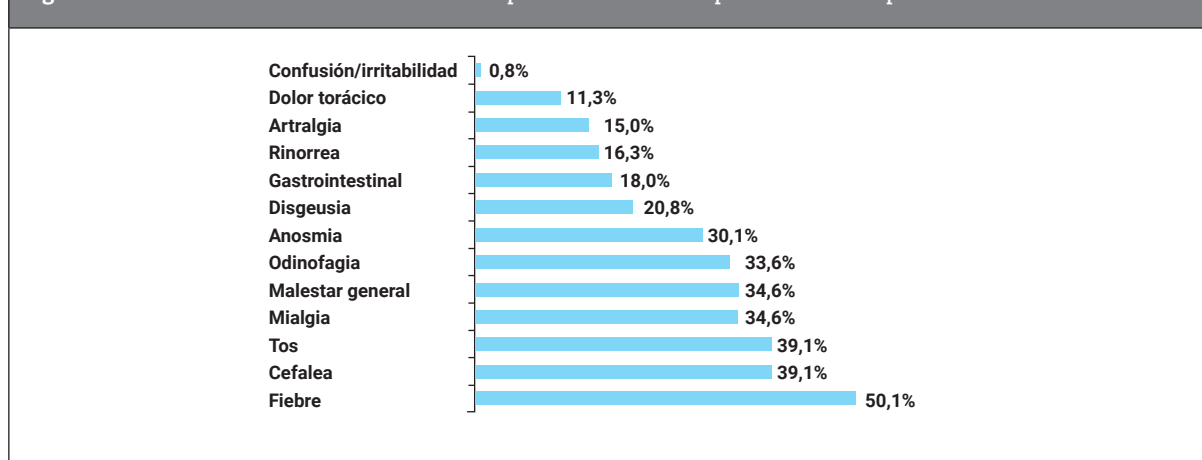
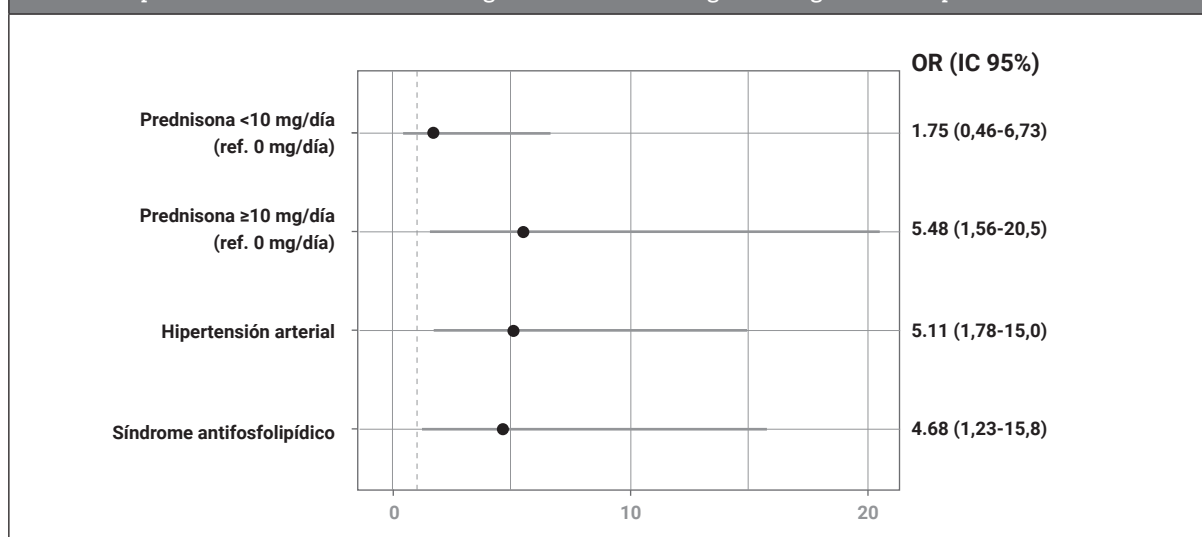


Figura 3: Factores asociados con COVID-19 hospitalizado severo y/o muerte (EO-OMS ≥5) en pacientes con lupus eritematoso sistémico del registro SAR-COVID. Regresión logística múltiple.



Ref: referencia; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes con LES con infección por SARS-CoV-2 confirmada de Argentina, la mayoría reportó un curso sintomático y leve, presentando principalmente fiebre, tos y cefalea. Uno de cada cinco pacientes fue hospitalizado y 2,3% falleció a causa de la COVID-19. Asimismo, la hipertensión arterial, el diagnóstico de SAF y el uso de glucocorticoides se asociaron a hospitalización severa y/o muerte por COVID-19 (EO-OMS \geq 5).

De manera similar a nuestro estudio, la COVID-19 *Global Rheumatology Alliance* (GRA) reportó las características y el desenlace de la infección por SARS-CoV-2 de 1.606 pacientes con LES reclutados entre marzo de 2020 y junio de 2021¹⁰. En este caso, notificaron una frecuencia de hospitalización y muerte más elevada: 31,4% y 6,5% respectivamente. Estas diferencias pueden deberse a múltiples factores. En principio, los pacientes incluidos en nuestra cohorte eran más jóvenes (media 40,9 vs. 44,4 años), el uso de glucocorticoides fue menos frecuente (45,1% vs. 66,0%), al igual que el de los inmunosupresores y agentes biológicos y sintéticos dirigidos (30,3% vs. 37,1% y 3,3% vs. 11,5%, respectivamente), todos factores asociados al pronóstico de la COVID-19. Además, cabe destacar que en la cohorte de GRA 68 pacientes recibían rituximab, mientras que en la nuestra solo cuatro. Por otro lado, a diferencia de lo ocurrido en nuestra cohorte, casi el 40% de los pacientes incluidos presentó la infección antes de junio de 2020, período en el cual la información que se tenía acerca del virus y el manejo de la infección eran escasos, así como tampoco se contaba con estrategias terapéuticas válidas para pacientes infectados ni con vacunas, herramientas que demostraron mejorar el desenlace de la COVID-19¹⁵. Otro punto a tener en cuenta es que en la cohorte internacional se incluyeron pacientes de múltiples países de diferentes continentes, cuyas realidades socioeconómicas, acceso al sistema de salud y normativas dictadas durante la pandemia (como aislamiento, uso de barbijo y distanciamiento social que afectaron el curso de la infección por SARS-CoV-2) pudieron diferir de las nuestras y en parte explicar las diferencias en los resultados.

Comparando con datos regionales, en Brasil, en un trabajo en el que se estudió la evolución

de 319 pacientes con LES hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 durante 2020, el 41,4% ingresó a unidad de cuidados intensivos y el 39,5% falleció⁸. Cabe destacar que los pacientes incluidos presentaban COVID-19 más severa y que este trabajo se realizó durante la primera etapa de la pandemia, momento en el cual los conocimientos y las herramientas para el manejo de la infección, particularmente la severa, eran claramente insuficientes. En nuestro caso, incluso cuando evaluamos la mortalidad solo en aquellos pacientes hospitalizados que requirieron algún tipo de oxigenoterapia, la misma fue muy inferior (18,4%).

Similar a los hallazgos de nuestro estudio, múltiples autores identifican a los glucocorticoides como factor asociado a mayor severidad de la COVID-19 en pacientes con LES^{7,10}. En nuestro caso, el curso severo y/o muerte en aquellos que utilizaban dosis mayores o iguales a 10 mg de prednisona por día fueron cinco veces más frecuentes. Si bien sabemos que el uso de altas dosis de glucocorticoides es más frecuente en pacientes con mayor actividad de la enfermedad y que la misma constituye en sí misma un factor de mal pronóstico, dadas las características de este estudio no es posible estudiar la causalidad. En este contexto, un subanálisis del registro COVID-19 GRA demostró que en pacientes en remisión o baja actividad de la enfermedad reumática el efecto negativo sobre el desenlace de la COVID-19 disminuyó¹⁶. En nuestro análisis ajustado por la actividad del LES, la asociación se mantuvo. Resultados similares reportaron autores estadounidenses, donde el uso de glucocorticoides en este grupo se asoció a COVID-19 severa, definido como el requerimiento de ventilación mecánica y/o muerte, con un riesgo relativo de 4,8. Asimismo, encontraron asociación entre este fármaco y la hospitalización, admisión en unidad de cuidados intensivos y algunas complicaciones como insuficiencia renal aguda, tromboembolismo venoso y sepsis.

Si bien en el estudio realizado por COVID-19 GRA se identificó la asociación entre el uso de rituximab y algunos inmunosupresores, como micofenolato y ciclofosfamida, con un peor desenlace de la COVID-19¹⁰, en nuestro estudio no pudimos encontrar diferencias significativas. Esto probablemente se deba al pequeño número

ro de pacientes que usó estas drogas al momento de la infección y a que solo 20 presentaron el desenlace estudiado. De manera similar, la enfermedad renal crónica, uno de los principales factores de riesgo para COVID-19 severa^{10,17}, demostró asociación en el análisis univariado, pero no en el multivariado.

Otro punto interesante a destacar es que identificamos la asociación entre el diagnóstico de SAF concomitante y la COVID-19 severa y/o muerte, tanto en el análisis univariado como en el ajustado a diferentes variables sociodemográficas y clínicas. Desde nuestro conocimiento, ningún otro estudio en pacientes con LES analizó esta variable. Sin embargo, gran cantidad de trabajos muestra la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con infección por SARS-CoV-2¹⁸⁻²². En la mayoría de los casos se describe la detección de los mismos durante la internación y un curso transitorio, con mayor prevalencia en aquellos con una enfermedad más severa y la presencia de complicaciones, como síndrome de distrés respiratorio del adulto o falla respiratoria y renal¹⁸. Asimismo, los datos acerca de la relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y eventos trombóticos en el contexto de la COVID-19 son contradictorios²³⁻²⁷. Algunos autores sugieren que estos anticuerpos son distintos a los encontrados en el SAF y que solo constituyen un epifenómeno sin repercusión patológica^{25,28}. Sin embargo, cabe destacar que bajos niveles de la proteína $\beta 2$ glicoproteína 1, ya sea por déficit o por consumo, se han asociado previamente a mayor riesgo de insuficiencia respiratoria, sepsis y mortalidad en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos²⁹. También el anticoagulante lúpico fue reconocido como un factor de riesgo de muerte de causa no trombótica en pacientes con COVID-19³⁰. En este contexto, nuestro hallazgo resulta de importancia, ya que en vez de medir anticuerpos antifosfolípidos que podrían constituir un epifenómeno, consideramos a los pacientes con SAF establecido. Por último, la relación entre la COVID-19 severa y el SAF también se estudió a nivel genético. Alteraciones en el gen *timeless* y en otros genes asociados se describieron en ambas poblaciones de pacientes y podrían contribuir al desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos y trombo-sis en ellos³¹. Cabe agregar que ninguno de los

pacientes, independientemente del diagnóstico de SAF, presentó un evento trombótico. Sin embargo, en la mayoría de los casos los datos se recolectaron inmediatamente después de la infección y aún no contamos con la información de la visita de seguimiento estipulada al año para detectar eventos posteriores.

Nuestro estudio tiene limitaciones y fortalezas. En primer lugar, existe un sesgo de inclusión debido al diseño voluntario del registro. No obstante, destacamos que actualmente cerca del 15% de los miembros de la SAR contribuyó a la recopilación de datos y que todas las provincias del país están representadas. A su vez, en el contexto de las medidas de aislamiento dictadas durante la pandemia, es esperable la inclusión de pacientes con mayor acceso al sistema de salud que continuaron sus controles y aquellos con mayor repercusión sintomática de la infección por SARS-CoV-2, lo cual explica el escaso número de casos asintomáticos. En el mismo sentido, existe posiblemente un subregistro de casos fatales dado que no siempre el reumatólogo tratante toma conocimiento de estos casos. En segundo lugar, a pesar del trabajo del Comité de Control de Datos, podemos identificar un sesgo de recolección de datos porque, en algunos casos, la información se recabó de manera retrospectiva o por interrogatorio a familiares, pudiendo resultar en datos faltantes. Otro punto a remarcar es que muchos de estos casos se recolectaron durante el primer período de la pandemia, y como se sabe, el manejo de los pacientes se ha optimizado a medida que se obtuvo mayor información acerca de esta infección. En nuestra cohorte, el 44,3% fue hospitalizado sin oxigenoterapia. Por esta razón, empleamos desenlaces más robustos como el requerimiento de ventilación mecánica y muerte. En cuarto lugar, el bajo número de pacientes tratados con ciertas drogas inmunosupresoras y que tuvieron un desenlace desfavorable de la COVID-19 (EO-OMS ≥ 5) limitó el poder del estudio para encontrar diferencias significativas entre los grupos estudiados. Lamentablemente no contamos con datos acerca de la vacunación de los pacientes al momento de la infección, factor que podría haber modificado la severidad de la COVID-19. Sin embargo, cabe destacar que solo el 13,8% de las infecciones reportadas ocurrió después de junio de 2021, momento en el cual

se aprobó la vacunación en pacientes con enfermedades inmunomediadas. Además, no contamos con datos acerca del perfil de los anticuerpos de los pacientes y para este estudio solo se consideraron los datos recolectados durante la visita de inicio. Esperamos obtener los datos de seguimiento a la brevedad y ampliar los hallazgos. Por último, cabe destacar que esta es la cohorte más grande de pacientes con LES e infección por SARS-CoV-2 confirmada de nuestro país, con una amplia representatividad de todas las regiones y distribución acorde a la población argentina. Conocer datos locales y de pacientes de la vida real nos permitirá tomar decisiones fundadas en la evidencia científica y lograr un mejor manejo de nuestros pacientes en el contexto de la pandemia actual.

CONCLUSIONES

En esta cohorte de pacientes con LES con infección por SARS-CoV-2 confirmada, la mayoría cursó de manera sintomática, una quinta parte fue hospitalizada y un 5% requirió ventilación mecánica. La mortalidad fue cercana al 3%. El diagnóstico de SAF, tener hipertensión arterial y el uso de glucocorticoides se asociaron significativamente con mayor severidad de la COVID-19.

Agradecimientos

La UNISAR agradece a Leandro Cino por las tareas de gestión del registro y a todos los investigadores del registro SAR-COVID por su activa participación en el mismo.

Investigadores del registro SAR-COVID

Verónica Saurit, Yohana Tissera, Ida Elena Exeni, Roberto Miguel Baez, Ingrid Petkovic, Sofía Ornella, Cecilia Pisoni, Vanessa Castro Coello, Guillermo Berbotto, María J. Haye Salinas, Mariana Pera, Alvaro Andres Reyes Torres, Carla Gobbi, Carla G Alonso, Edson Velozo, María Julieta Gamba, Romina Tanten, María Severina, Dora Pereira, Marcos D Zelaya, Karina Cogo, Gelsomina Alle, Alba Paula, Romina Nieto, Cecilia Asnal, Micaela Cosatti, Juan Alejandro Albiero, Federico Nicolás Maldonado, Andrea Baños, Josefina Gallino Yanzi, Jaime Villafane, Rosa María Figueroa, Florencia Vivero, María de los Ángeles Correa, Hernán Maldonado Ficco, Aixa Lucia Mercé, María Marcela Schmid, María Alejandra Medina, Verónica Savio, María Alejandra Cusa, María Alicia Lázaro, Rodolfo Pérez Alamino, Santiago Eduardo

Agüero, Julieta Silvana Morbiducci, Noelia German, Nicolás Martín Lloves Schenone, Ivana Romina Rojas Tessel, Verónica Bellomio, Lorena Takashima, María de la Vega, María Isabel Quaglia, Fabián Risueño, Julia Scafati, Carlevaris Leandro, María Soledad Gálvez Elkin, Luciana González Lucero, Marina Laura Werner, Natalia Lili Cuchiaro, Gisela Pendon, Mercedes García, Luciana Casalla, Ana Bertoli, Carolina Aeschlimann, Eugenia Picco, Carla Matellan, María Elena Calvo, Gustavo Fabián Rodríguez Gil, Pablo Finucci Curi, Diana Marcela Castrillon, Mercedes Cecilia Córdoba, Malena Viola, Cristina Amitrano, Florencia Rodríguez, María Victoria Martire, Cecilia Romeo, Laura Raiti, Sebastián Moyano, Sandra Petruzzelli, Carla Maldini, Marianela Eliana Mauri, María Luz Martín, Boris Kisluk, Silvana Conti, María Victoria Borgia, Vanesa Cosentino, Leila Mariana Muñoz, Rosana Gallo, Jessica Luciana Tomas, Natalia Herscovich, Graciela Gómez, Leticia Ibáñez Zurlo, María Daniela Alonso, Elda Rossella Tralice, Mónica Patricia Díaz, María Natalia Tamborenea, Jonathan Eliseo Rebak, Tatiana Barbich, Sidney Soares de Souza, Susana Isabel Pineda, Gisela Subils, Dora Lía Vásquez, Andrea Belén Gómez Vara, Débora Guaglianone, Sabrina Porta, Emilio Buschiazzo, José Luis Velasco Zamora, Jonatan M. Mareco, Hernán Ariel Molina Merino, Pablo Maid, María Sol Castaños Menescardi, Cecilia Goizueta, Sabrina Solange De La Vega Fernández, Ana Carolina Ledesma, Natalia Morales, Elisa Novatti, María Eugenia Bedoya, Víctor Yohena, María Lourdes Mamani Ortega, Fernanda Guzzant.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(8):799-814.
2. Isnardi CA, Roberts K, Saurit V, Petkovic I, Báez RM, Quintana R, et al. Sociodemographic and clinical factors associated with poor COVID-19 outcomes in patients with rheumatic diseases: data from the SAR-COVID Registry. *Clin Rheumatol* 2022;1-16.
3. Izadi Z, Gianfrancesco MA, Schmajuk G, Jacobsohn L, Katz P, Rush S, et al. Environmental and societal factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic disease: an observational study. *Lancet Rheumatol* 2022;4(9):e603-e613.
4. Leveau CM. Variaciones espacio temporales de la mortalidad por COVID-19 en barrios de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Argent Salud Pública* 2021;13(Supl 1):e27
5. Schönfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernández H, Gozal D, Pérez-Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: Results of 207079 cases from a national database. *PLoS One* 2021;16(2):e0246793.

6. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 2021;590(7844):140-145.
7. Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S, et al. Short term outcomes of COVID-19 in lupus. Propensity score matched analysis from a nationwide multi-centric research network. *J Autoimmun* 2022;125:102730.
8. Bertoglio IM, Valim JML, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E, et al. Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: nationwide cross-sectional population sTudy of 252,119 patients. *ACR Open Rheumatol* 2021;3(11):804-811.
9. Mageau A, Papo T, Ruckly S, Strukov A, van Gysel D, Sacre K, et al. Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Ann Rheum Dis* 2022;81(4):569-574.
10. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS, Izadi Z, Duarte-García A, Reátegui-Sokolova C, Clarke AE, et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis* 2022;81(7):970-978.
11. Cordtz R, Kristensen S, Dalgaard LPH, Westermann R, Duch K, Lindhardsen J, et al. Incidence of COVID-19 Hospitalisation in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Med* 2021;10(17):3842.
12. Nln I, Fernández-Ruiz R, Muskardin TLW, Paredes JL, Blazer AD, Tuminello S, et al. Interferon pathway lupus risk alleles modulate risk of death from acute COVID-19. *Transl Res* 2022;244:47-55.
13. Isnardi CA, Gómez G, Quintana R, Roberts K, Berbotto G, Báez RM, et al. Características epidemiológicas y desenlaces de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con patologías reumáticas: primer reporte del registro argentino SAR-COVID. *Rev Argent Reumatol* 2021;32(1):7-15.
14. World Health Organization (2020). COVID-19 therapeutic trial synopsis. Acceso: 26/10/22. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/covid19-therapeutic-trial-synopsis>.
15. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, Wells CR, Shoukat A, Singer BH, et al. The impact of vaccination on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreaks in the United States. *Clin Infect Dis* 2021;73(12):2257-2264.
16. Schäfer M, Strangfeld A, Hyrich KL, Carmona L, Gianfrancesco M, Lawson-Tovey S, et al. Response to: Correspondence on factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician reported registry', by Mulhearn, et al. *Ann Rheum Dis* 2021;annrheumdis-2021-220134.
17. ERA-EDTA Council; ERACODA Working group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:87-94.
18. Serrano M, Espinosa G, Serrano A, Cervera R. COVID-19 and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2022;21(12):103206.
19. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* (preprint) 2020:2020.06.15.20131607.
20. Lee A, Nahm CH, Lee JS, Lee MK, Lee KR. Assessment of antiphospholipid antibodies and calprotectin as biomarkers for discriminating mild from severe COVID-19. *J Clin Lab Anal* 2021;35(11):e24004.
21. Bnina AB, Dhia RB, Gnaba S, Annabi A, Chouchane S, Naija W, et al. Assessment of antiphospholipid antibodies profiles based on severity of COVID-19 pneumonia. *Pan Afr Med J* 2022;42:110.
22. Foret T, Dufrost V, Salomon Du Mont L, Costa P, Lefevre B, Lacolley P, Regnault V, Zuily S, Wahl D. Systematic review of antiphospholipid antibodies in COVID-19 patients: culprits or bystanders? *Curr Rheumatol Rep* 2021;23(8):65.
23. Gil-Etayo FJ, Garcinuno S, Lalueza A, Díaz-Simon R, García-Reyne A, Pleguezuelo DE, et al. Anti-phospholipid antibodies and COVID-19 thrombosis: a co-star, not a supporting actor. *Biomedicines* 2021 Jul 27;9(8):899.
24. Serrano M, Espinosa G, Lalueza A, Bravo-Gallego LY, Díaz-Simón R, Garcinuño S, et al. Beta-2-glycoprotein-I deficiency could precipitate an antiphospholipid syndrome-like prothrombotic situation in patients with coronavirus disease 2019. *ACR Open Rheumatol* 2021;3(4):267-276.
25. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C, et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol* 2020;11:584241.
26. Gazzaruso C, Mariani G, Ravetto C, Malinverni L, Tondelli E, Cerrone M, et al. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52(1):85-91.
27. Siguret V, Voicu S, Neuwirth M, Delrue M, Gayat E, Stépanian A, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res* 2020;195:74-76.
28. Castillo-Martínez D, Torres Z, Amezcua-Guerra LM, Pineda C. Are antiphospholipid antibodies just a common epiphenomenon or are they causative of immune-mediated coagulopathy in COVID-19? *Clin Rheumatol* 2021;40(7):3015-3019.
29. Schrijver IT, Kemperman H, Roest M, Kesecioglu J, de Lange DW. Beta-2-glycoprotein I as a biomarker for sepsis in critically ill patients in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2020;24(1):341.
30. Constans M, Santiago R, Jiménez L, Motllo C, López R, Trapé J, et al. Lupus anticoagulant is an independent risk factor for non-thrombotic in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Thromb Res* 2021;208:99-105.
31. Zhang W, Di L, Liu Z, Sun Q, Wu Y, Wang N, Jin M, Gao L, Zhang M. Timeless is a key gene mediating thrombogenesis in COVID-19 and antiphospholipid syndrome. *Sci Rep* 2022 Oct;12(1):17248.