

Artículo original

La etnia caucásica y la fibromialgia se asocian con el desarrollo de Long-COVID en pacientes con enfermedades reumáticas e infección por SARS-CoV-2.

Datos del registro SAR-COVID

Caucasian ethnicity and fibromyalgia are associated with the development of Long-COVID in patients with rheumatic diseases and SARS-CoV-2 infection.

Data from the SAR-COVID registry

Carolina Ayelen Isnardi¹, Micaela Cosatti^{2,3*}, Carlos González Gómez^{2,3}, María Agustina Alfaro¹, Belén María Virasoro¹, Gimena Gómez¹, María Eugenia D' Angelo^{2,4}, Verónica Saurit^{2,5}, Ingrid Petkovic^{2,6}, Rosana Quintana^{2,7}, Yohana Tissera^{2,8,9}, Guillermo Berbotto^{2,10}, María Jezabel Haye Salinas^{2,11}, Sofía Ornella^{2,12}, Mariana Pera^{2,13}, Álvaro Andrés Reyes Torres^{2,14}, Roberto Miguel Báez^{2,15}, Dora Pereira^{2,16}, Gelsomina Alle^{2,14}, Vanessa Castro Coello^{2,17}, Paula Alba^{2,9,18}, Karina Cogo^{2,19}, Carla Gimena Alonso^{2,9}, Carla Gobbi^{2,20}, Josefina Gallino Yanzi^{2,21}, María Julieta Gamba^{2,22}, Romina Nieto^{2,7}, Edson Velozo^{2,23}, Romina Tanten^{2,14}, María de los Ángeles Correa^{2,24}, Guillermo Javier Pons-Estel¹, Cecilia Pisoni^{2,3}; investigadores del registro SAR-COVID.

RESUMEN

Introducción: la persistencia de síntomas luego de la infección por SARS-CoV-2 es una complicación relevante.

Objetivos: describir la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas (ER), y evaluar la frecuencia y las características del síndrome Long-COVID (SLC).

Materiales y métodos: estudio observacional, prospectivo, realizado con pacientes con ER e infección confirmada por SARS-CoV-2, entre agosto de 2020 y junio de 2023. El SLC se definió como síntomas persistentes >28 días.

Resultados: se incluyeron 2707 pacientes; el 94% presentó COVID-19 sintomática aguda. Fallecieron 109 (4,0%) pacientes durante la fase aguda y 512 (18,9%) desarrollaron SLC. Los síntomas más frecuentes en este grupo fueron fatiga y disnea. En el análisis multivariado, la fibromialgia (OR 2.48, IC 95% 1,62-3,78), recibir tratamiento para la COVID-19 aguda (OR 1.55, IC 1,19-2,00) e ingreso a unidad cerrada (OR 1.55, IC 1,04-2,30) se asociaron con mayor riesgo de SLC, mientras que la etnia mestiza mostró un efecto protector (OR 0.74, IC 95% 0,59-0,92).

Conclusiones: en pacientes con ER, 2 de cada 10 tuvieron SLC. El diagnóstico previo de fibromialgia y la mayor severidad de la COVID aguda se asociaron con mayores probabilidades de desarrollar esta condición, mientras que la etnia mestiza presentó un efecto contrario.

- ¹ Sociedad Argentina de Reumatología, Unidad de Investigación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Investigador/a del registro SAR-COVID, Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Sanatorio Parque, Córdoba, Argentina
- ⁵ Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
- ⁶ Sanatorio Petkovic, Tunuyán, Mendoza, Argentina
- ⁷ Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (GO-CREAR), Grupo Oroño, Rosario, Argentina
- ⁸ Instituto Médico Strusberg, Córdoba, Argentina
- ⁹ Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
- ¹⁰ Sociedad Argentina de Reumatología, Presidente, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹¹ Reumatología CEMMA, Universidad Nacional de La Rioja, Argentina
- ¹² Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos "San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

- ¹³ Unidad de Reumatología, Hospital Centro de Salud "Z. Santillán", Tucumán, Argentina
- ¹⁴ Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁵ Hospital Francisco López Lima, General Roca, Río Negro, Argentina
- ¹⁶ Raquis, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁷ Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁸ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina
- ¹⁹ Sección Reumatología, HIGA Luis Güemes, Haedo, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ²⁰ Cátedra de Clínica Médica I, Hospital Córdoba, FCM, UNC, Córdoba, Argentina
- ²¹ Área de Reumatología, Hospital "Angela I. de Llano", Corrientes, Argentina
- ²² Reumatología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ²³ Sanatorio Adventista del Plata, Libertador San Martín, Entre Ríos, Argentina
- ²⁴ Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- *Autoras principales

Palabras clave: COVID-19; Long-COVID; infecciones; enfermedades reumáticas.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (81-92)

Contacto de la autora: Carolina Isnardi
E-mail: carolina.isnardi@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 13/11/2024
Fecha de trabajo aceptado: 30/12/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: COVID-19; Long-COVID; infections; rheumatic diseases.

ABSTRACT

Introduction: the persistence of symptoms following SARS-CoV-2 infection is a significant complication.

Objectives: to describe the course of SARS-CoV-2 infection in patients with rheumatic diseases (RD) and to evaluate the frequency and characteristics of Long-COVID syndrome (LCS).

Materials and methods: observational, prospective study including patients with RD and confirmed SARS-CoV-2 infection between August 2020 and June 2023. LCS was defined as symptom persistence for >28 days.

Results: a total of 2707 patients were included; 94% had symptomatic acute COVID-19. During the acute phase, 109 patients (4.0%) died; 512 (18.9%) developed LCS. The most frequent symptoms in the LCS group were fatigue and dyspnea. In the multivariate analysis, fibromyalgia (OR 2.48, 95% CI 1.62-3.78), receiving treatment for acute COVID-19 (OR 1.55, 95% CI 1.19-2.00), and admission to an intensive care unit (OR 1.55, 95% CI 1.04-2.30) were associated with a higher risk of developing LCS, whereas mestizo ethnicity had a protective effect (OR 0.74, 95% CI 0.59-0.92).

Conclusions: in patients with RD, 2 out of 10 developed LCS. A prior diagnosis of fibromyalgia and greater acute COVID-19 severity were associated with higher odds of LCS, while mestizo ethnicity showed the contrary effect.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 prolongada, también conocida como secuelas de la infección por SARS-CoV-2, hace referencia a una variedad de síntomas persistentes que experimentan las personas, incluso después de recuperarse de la fase aguda de la COVID-19. Se estima que 65 millones de personas en todo el mundo padecen COVID prolongada, y potencialmente más, debido a casos no reportados. Las tasas de incidencia varían del 10-30% en casos no hospitalizados, 50-70% en pacientes que requirieron hospitalización y 10-12% en casos de personas previamente vacunadas. La COVID prolongada afecta a personas de todas las edades y severidades de la infección aguda, ocurriendo la mayoría de los casos en pacientes entre los 36 y 50 años¹⁻⁵.

Los síntomas predominantemente reportados en pacientes con COVID prolongada incluyen fatiga, disnea, disfunción cognitiva, cefalea, dolor y síntomas musculoesqueléticos, seguidos en menor frecuencia por pérdida de la memoria, palpitaciones, dificultades para concentrarse y alteraciones gastrointestinales^{1,6}. Estos síntomas, que pueden durar semanas o incluso meses, se han reportado en una proporción significativa de sobrevivientes de COVID-19, y pueden tener un profundo impacto en su bienestar general y calidad de vida, especialmente en aquellas con enfermedades reumáticas (ER) subyacentes. Es importante tener en cuenta que los síntomas de COVID prolongada pueden fluctuar o mejorar y luego recaer con el tiempo, lo que hace que sea un desafío manejar esta condición⁶.

Se han descrito diversos mecanismos que podrían explicar la presencia de COVID prolongada en pacientes con ER incluyendo persistencia viral, inflamación crónica de bajo grado, producción duradera de autoanticuerpos, complicaciones vasculares y daño tisular permanente⁷. Su prevalencia en esta población varía se-

gún los estudios, encontrándose entre un 10 y 30% aproximadamente. Actualmente existen datos contradictorios respecto de la prevalencia y las características de la COVID prolongada en pacientes con ER en relación con la población general. Mientras que algunos autores sugieren que esta condición es más frecuente y severa en sujetos con enfermedades inmunomediadas, otros concluyen que la susceptibilidad a la COVID prolongada es similar en ambos grupos. Factores como la gravedad de la infección inicial influyen en el desarrollo de la COVID prolongada, y la presencia de síntomas persistentes en pacientes reumáticos puede verse influenciada por los síntomas relacionados con su enfermedad de base⁸⁻¹⁰. Los datos actualmente disponibles son escasos, lo que enfatiza la necesidad de realizar más investigaciones en este campo.

En este contexto, y destacando la importancia de contar con datos locales para mejorar el manejo de estos pacientes, la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) desarrolló un registro nacional de COVID-19 en pacientes con ER (SAR-COVID). Particularmente, el objetivo de este estudio fue describir la evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con ER, y evaluar la frecuencia y las características de la COVID prolongada en esta población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Estudio observacional, longitudinal prospectivo, originado a partir de los datos del registro SAR-COVID^{11,12} (el cual es de carácter nacional), en el que participaron investigadores de todas las provincias argentinas. Se incluyeron pacientes de al menos 18 años de edad, con ER e infección por SARS-CoV-2 confirmada a través de la detección del genoma viral mediante reacción en cadena de polimerasa-transcripción inversa (RT-PCR) o serologías positivas, independientemente de la presencia de síntomas. El diagnóstico se llevó a cabo de manera local en cada uno de los centros. Para este análisis se utilizaron los datos recolectados de junio de 2020 a agosto de 2023. Se consideraron datos de la visita basal y de seguimiento realizada 12 +/-3 meses posteriores.

Se excluyeron los pacientes que expresaron su deseo de no participar en el estudio y aquellos cuyos datos eran incorrectos o estaban incompletos y, por lo tanto, no era posible categorizar la duración de los síntomas de la COVID-19.

Variables del estudio

Los datos se recolectaron a través de una base de datos electrónica (ARTHROS-Web), de manera telefónica, consulta médica virtual, entrevista presencial o por revisión de historias clínicas, según disponibilidad. Se consignaron datos sociodemográficos (edad, sexo, etnia, residencia, nivel socioeconómico [escala de Graffar]¹³, educación, cobertura médica), comorbilidades, ER de base y su tratamiento previo a la interurrencia infectológica.

Con respecto a la infección por SARS-CoV-2, se registraron fecha, lugar y método de diagnóstico, características clínicas y de laboratorio, tratamientos recibidos, complicaciones, requerimientos e intervenciones médicas (hospitalización, admisión a unidad de cuidados intensivos, oxigenoterapia y sus formas) y su evolución.

Se utilizaron los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁴, del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁵ y del Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁶ para definir la longitud de la infección por SARS-CoV-2: infección aguda, signos y síntomas de COVID-19 de hasta 4 semanas de duración; COVID-19 sintomática persistente (ASP): signos y síntomas durante 4 a 12 semanas; síndrome pos-COVID (SPC): signos y síntomas de COVID-19 durante más de 12 semanas; síndrome Long-COVID (SLC): agrupa los períodos ASP y SPC (mayor a 4 semanas).

La duración de los síntomas se calculó como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de su resolución documentada en la visita basal y/o de seguimiento. De acuerdo a este valor, los pacientes se clasificaron en los respectivos grupos mencionados. Asimismo, si presentaban síntomas persistentes al momento de la carga de la visita basal y habían pasado 28 días o más entre la fecha de inicio de los síntomas y dicha fecha, se los incluían dentro del grupo que presentó SLC. La severidad de la infección aguda se estableció mediante la escala ordinal de la OMS (EO-OMS)¹⁷.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por un comité de ética independiente (Comité de Ética Dr. Claude Bernard - SARCOVID.20200526.16.PI, 8 de junio de 2020) y se llevó a cabo en concordancia con las guías de Buenas Prácticas Clínicas, el Con-

sejo 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 de los pacientes 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. Las variables continuas 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.

Con el fin de caracterizar mejor los síntomas persistentes y las características de los pacientes que desarrollaron SLC, se excluyeron del análisis a aquellos que fallecieron durante el curso de la COVID-19. La asociación entre las diferentes variables sociodemográficas y clínicas y el desarrollo del SLC se estableció mediante la prueba de chi-cuadrado o test exacto de Fisher o prueba T de Student o U de Mann-Whitney, según corresponda. En caso de variables independientes con más de una categoría, se definió a aquella con mayor frecuencia como de referencia y las demás se compararon con la primera. Todas las variables con un valor de $p < 0,10$ en el análisis univariado, y aquellas que a criterio del investigador fueran consideradas de relevancia, se incluyeron en un modelo predictivo de regresión logística múltiple, utilizando el desarrollo del SLC como variable dependiente.

Un valor de $p < 0,05$ fue considerado de significancia estadística. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa R, versión 4.0.0 (Free Software Foundation, Inc., Boston, USA).

RESULTADOS

Un total de 143 investigadores de todas las provincias argentinas participaron del estudio. Se incluyeron 2707 pacientes, 81,7% de sexo femenino, con una edad media de 51,4 años (DE 15,5). Las ER más frecuentes fueron artritis reumatoide (40,6%) y lupus eritematoso sistémico (16,4%). Cerca de la mitad (48,7%) era de etnia

caucásica y la mayoría tenía cobertura de salud privada y/u obra social (77,6%). Al momento de la infección, la mayoría (78,6%) de los pacientes presentaba una ER en remisión o con baja actividad, un tercio recibía glucocorticoides, 9,5% inmunosupresores y 22,3% agentes biológicos o pequeñas moléculas (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes presentó síntomas (94,7%) durante la infección aguda, siendo los más frecuentes: fiebre (54,7%), tos (41,2%) y cefalea (40,8%). El 78,1% de los pacientes tuvo un curso ambulatorio, mientras que el 22,2% fue hospitalizado y el 6% ingresó a unidad cerrada. De acuerdo a la EO-OMS, 173 (6,4%) presentaron un curso severo ($EO-OMS \geq 5$) y 198 (7,3%) reportaron alguna complicación, siendo las más frecuentes el síndrome de distrés respiratorio del adulto (135/2707, 5,0%) y la sepsis (51/2707, 1,9%).

De los 2707 paciente evaluados, 2105 (77,8%) tuvieron un curso asintomático o resolvieron los síntomas antes de los 28 días y 512 (18,9%) desarrollaron SLC, de los cuales 391 (14,4%) y 55 (2,0%) cumplieron criterios para ASP y SPC, respectivamente. En 47 (1,7%) pacientes no se pudo establecer el grupo (Figura 1). El 4,0% (109/2707) de los pacientes falleció a causa de la infección. La mayoría de ellos (90/109, 82,6%) antes de los 28 días desde el diagnóstico (mediana 12 días, RIC 9.5) y un grupo menor (19/109, 17,4%) luego de al menos 28 días de iniciada la enfermedad (mediana 40 días, RIC 11.5). Un total de 2598 pacientes sobrevivió, de los cuales 493 (19,0%) desarrollaron SLC. En 365/493 (74,0%) pacientes se reportaron los síntomas persistentes, siendo los más frecuentes los relacionados con el sistema respiratorio (30%), seguidos por los síntomas generales (28%), compromiso de vía aérea superior (12%) y del sistema nervioso (8%). Particularmente, la disnea y la fatiga fueron los síntomas más prevalentes (Figura 2).

El grupo que desarrolló SLC fue el más añoso, con mayor frecuencia de etnia caucásica, con mayor prevalencia de comorbilidades, particularmente obesidad, y de diagnóstico de fibromialgia (Tabla 1). Asimismo, síntomas agudos como fiebre, cefalea, tos, disnea, dolor torácico, malestar general, artromialgias, diarrea, anosmia y disgeusia fueron más frecuentes en este grupo (Figura 3). Los pacientes con SLC requirieron hospitalización durante la COVID aguda con mayor frecuencia (35,1% vs. 15,3%; $p < 0,001$), la severidad de la COVID-19 fue mayor ($EO-OMS \geq 5$)

(Figura 4), recibieron con mayor frecuencia tratamiento específico para la infección durante el período agudo (48,5% vs. 21,7%; $p < 0,001$) y presentaron más complicaciones, incluyendo síndrome de distrés respiratorio del adulto (9,1% vs. 0,8%; $p < 0,01$) y sepsis (2,4% vs 0,1%; $p < 0,01$).

En el análisis multivariado (Tabla 2), los pacientes de etnia mestiza mostraron menor probabilidad de desarrollar SLC (OR 0.74, IC 95% 0,59-0,92) en comparación con los caucásicos. Algunos síntomas agudos, principalmente la disnea (OR 2.40, IC 95% 1,84- 3,13), seguida por anosmia (OR 1.98, IC 95% 1,58-2,50), dolor torácico (OR 1.55, IC 95% 1,11- 2,15), tos (OR 1.54,

IC 95% 1,22-1,94), fiebre (OR 1.47, IC 95% 1,16-1,87), mialgias (OR 1.44, IC 95% 1,15-1,81), diarrea (OR 1.42, IC 95% 1,05-1,89) y cefalea (OR 1.28, IC 95% 1,02-1,60) se asociaron con el diagnóstico de SLC. El reporte de malestar general tuvo el efecto contrario (OR 0.71, IC 95% 0,56-0,90). Asimismo, el diagnóstico de fibromialgia (OR 2.48, IC 95% 1,62-3,78) y los factores relacionados con la COVID-19 aguda más severa, como el uso de tratamiento específico para la infección aguda (corticoides, antivirales, inhibidores de IL-6) (OR 1.55, IC 95% 1,19-2,00) e ingreso a unidad cerrada (OR 1.55, IC 95% 1,04-2,30) se asociaron a mayor prevalencia de SLC.

Tabla 1: Características de la población.

| Variables | Pacientes con SLC (n=493) | Pacientes sin SLC (n=2105) | p | Pacientes que fallecieron (n=109) | Total de pacientes (n=2707) |
|--|---------------------------|----------------------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Sexo femenino , n (%) | 407 (82,6) | 1727 (82,0) | 0,840 | 77 (70,6) | 2211 (81,7) |
| Edad (años) , media (DE) | 52,0 (14,0) | 50,6 (14,4) | 0,037 | 62,8 (13,0) | 51,4 (15,5) |
| Etnia , n (%) | | | | | |
| Caucásica | 268 (54,3) | 996 (47,3) | 0,016 | 53 (48,6) | 1317 (48,7) |
| Mestiza | 193 (39,1) | 950 (45,1) | | 37 (33,9) | 1180 (43,6) |
| Otra | 21 (4,3) | 61 (2,9) | | 4 (3,7) | 86 (3,2) |
| Desconocida | 11 (2,2) | 98 (4,7) | | 15 (13,8) | 124 (4,6) |
| Nivel socioeconómico , n (%) | | | | | |
| Alto o medio-alto | 71 (14,4) | 393 (18,7) | 0,185 | 16 (14,7) | 480 (17,7) |
| Medio | 270 (55,4) | 1084 (53,0) | | 52 (50,5) | 1406 (53,4) |
| Bajo o medio-bajo | 146 (29,6) | 567 (26,9) | | 35 (32,1) | 748 (27,6) |
| Desconocido | 6 (1,2) | 61 (2,9) | | 6 (5,5) | 73 (2,7) |
| Educación (años) , media (DE) | 13,4 (4,06) | 13,0 (3,86) | 0,078 | 11,7 (3,50) | 13,1 (3,9) |
| Cobertura médica , n (%) | | | | | |
| Obra social | 257 (52,6) | 1021 (49,2) | 0,235 | 64 (59,3) | 1342 (50,2) |
| Prepaga | 106 (21,7) | 487 (23,5) | | 21 (19,4) | 614 (23,0) |
| Obra social y prepaga | 27 (5,5) | 88 (4,2) | | 2 (1,9) | 117 (4,4) |
| Pública | 99 (20,2) | 478 (23,0) | | 21 (19,4) | 598 (22,4) |
| Desconocida | 4 (0,8) | 31 (1,5) | | 1 (0,9) | 36 (1,3) |
| Enfermedad reumática , n (%) | | | | | |
| Artritis reumatoide | 191 (38,7) | 865 (41,1) | 0,365 | 43 (39,4) | 1099 (40,6) |
| Lupus eritematoso sistémico | 71 (14,4) | 357 (17,0) | 0,190 | 15 (13,8) | 443 (16,4) |
| Osteoartritis | 54 (11,0) | 189 (9,0) | 0,204 | 3 (2,8) | 246 (9,1) |
| Espondiloartritis | 43 (8,7) | 200 (9,5) | 0,528 | 1 (0,9) | 244 (9,0) |
| Síndrome de Sjögren | 36 (7,3) | 119 (5,7) | 0,199 | 3 (2,8) | 158 (5,8) |
| Esclerosis sistémica | 15 (3,0) | 85 (4,0) | 0,366 | 9 (8,3) | 109 (4,0) |
| Vasculitis | 17 (3,4) | 48 (2,3) | 0,633 | 20 (18,3) | 90 (3,3) |
| Fibromialgia | 46 (9,3) | 83 (3,9) | <0,001 | 2 (1,8) | |
| Tiempo de evolución de la enfermedad reumática (años) , mediana (RIC) | 6,0 (9,0) | 6,00 (9,0) | 0,758 | 9,0 (12,0) | 6,0 (9,0) |
| Actividad de la enfermedad reumática , n (%) | | | | | |
| Remisión-baja actividad | 341 (77,1) | 1556 (80,2) | 0,169 | 45 (45,9) | 1950 (78,6) |
| Moderada-alta actividad | 101 (22,9) | 384 (19,8) | | 53 (54,1) | 530 (21,4) |
| Desconocida | 51 (10,3) | 165 (7,8) | | 11 (10,1) | 227 (8,4) |

Tabla 1: Características de la población.

| Variables | Pacientes con SLC (n=493) | Pacientes sin SLC (n=2105) | p | Pacientes que fallecieron (n=109) | Total de pacientes (n=2707) |
|--|---------------------------|----------------------------|-------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Tratamientos de la enfermedad reumática | | | | | |
| Glucocorticoides, n (%) | 154 (31,4) | 653 (31,2) | 0,949 | 72 (66,7) | 879 (32,6) |
| Dosis ≤5 mg/d | 94 (61,4) | 384 (59,1) | 0,501 | 27 (38,0) | 505 (57,8) |
| Dosis 5-10 mg/d | 21 (13,7) | 76 (11,7) | | 22 (31,0) | 119 (13,6) |
| Dosis >10 mg/d | 38 (24,8) | 190 (29,2) | | 22 (31,0) | 250 (28,6) |
| Inmunosupresores/inmunomoduladores, n (%) | | | | | |
| Metotrexato | 167 (33,9) | 756 (35,9) | 0,424 | 28 (25,7) | 951 (35,1) |
| Antimaláricos | 96 (19,5) | 437 (20,8) | 0,565 | 14 (12,8) | 547 (20,2) |
| Leflunomida | 40 (8,1) | 149 (7,1) | 0,484 | 6 (5,5) | 195 (7,2) |
| Sulfasalazina | 5 (1,0) | 14 (0,7) | 0,384 | 0 (0) | 19 (0,7) |
| Mofetil micofenolato | 23 (4,7) | 93 (4,4) | 0,906 | 10 (9,2) | 126 (4,7) |
| Azatioprina/6-mercaptopurina | 23 (4,7) | 87 (4,1) | 0,686 | 7 (6,4) | 117 (4,3) |
| Ciclofosfamida | 6 (1,2) | 6 (0,3) | 0,015 | 1 (0,9) | 13 (0,5) |
| Inhibidor de TNFα | 55 (11,2) | 234 (11,1) | 1,000 | 5 (4,6) | 294 (10,9) |
| Rituximab | 13 (2,6) | 33 (1,6) | 0,153 | 13 (11,9) | 59 (2,2) |
| Abatacept | 7 (1,4) | 28 (1,3) | 1,000 | 3 (2,8) | 38 (1,4) |
| Inhibidor de IL-6 | 6 (1,2) | 27 (1,3) | 0,814 | 1 (0,9) | 34 (1,3) |
| Inhibidor de IL-17, IL-23,IL-12/23 | 5 (1,0) | 29 (1,4) | 0,486 | 0 (0) | 34 (1,3) |
| Belimumab | 0 (0) | 8 (0,4) | 0,366 | 2 (1,8) | 10 (0,4) |
| Inhibidor JAK | 22 (4,5) | 103 (4,9) | 0,566 | 3 (2,8) | 130 (4,8) |
| Comorbilidades, n (%) | | | | | |
| Hipertensión arterial | 139 (58,9) | 466 (53,1) | 0,113 | 55 (64,7) | 660 (24,4) |
| Obesidad (IMC>30) | 82 (34,9) | 242 (27,7) | 0,038 | 29 (34,9) | 353 (13,0) |
| Dislipemia | 76 (32,3) | 234 (27,1) | 0,129 | 23 (29,1) | 333 (12,3) |
| Enfermedad pulmonar | 54 (22,9) | 154 (17,6) | 0,081 | 29 (34,1) | 244 (19,7) |
| Diabetes | 39 (16,5) | 129 (14,7) | 0,565 | 24 (28,2) | 192 (7,1) |
| Enfermedad cardiovascular | 20 (8,6) | 50 (5,8) | 0,167 | 16 (19,8) | 86 (3,2) |
| Cáncer | 12 (5,1) | 47 (5,4) | 0,975 | 6 (7,1) | 65 (2,4) |
| Enfermedad renal crónica | 4 (1,7) | 32 (3,7) | 0,920 | 14 (16,5) | 50 (1,8) |
| Tabaquismo, n (%) | | | | | |
| Activo | 30 (6,6) | 124 (6,49) | 0,711 | 4 (4,6) | 158 (6,44) |
| Pasado | 105 (23,1) | 408 (21,4) | | 31 (35,2) | 544 (22,2) |
| Desconocido | 38 (7,7) | 194 (9,2) | | 21 (19,3) | 253 (9,3) |

n: número; DE: desvío estándar; Q: cuartil; mg: miligramos; d: día; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa (tumor necrosis factor alpha); IL: interleuquina; JAK: quinasa Janus (Janus Kinasa); IMC: índice de masa corporal; SCL: síndrome Long-COVID.

Tabla 2: Factores asociados con el desarrollo del síndrome Long-COVID. Análisis univariado y multivariado.

| Variables | Análisis univariado | | Análisis multivariado | |
|--|---------------------|--------|-----------------------|--------|
| | OR (IC 95%) | p | OR (IC 95%) | p |
| Edad (años) | 1,00 (1,0-1,01) | 0,300 | - | - |
| Etnia (referencia: caucásica) | | | | |
| Mestiza | 0,77 (0,62-0,94) | 0,010 | 0,74 (0,59-0,92) | 0,008 |
| Otras | 1,26 (0,74-2,07) | 0,400 | 1,03 (0,58-1,77) | 0,999 |
| Educación (años) | 1,03 (1,00-1,05) | 0,048 | - | - |
| Fibromialgia | 2,58 (1,76-3,72) | <0,001 | 2,48 (1,62-3,78) | <0,001 |
| Uso de ciclofosfamida | 4,31 (1,38-13,42) | <0,001 | - | - |
| Actividad de la enfermedad reumática, n (%) (referencia: Remisión - baja actividad) | | | | |
| Moderada-alta actividad | 1,11 (0,86-1,41) | 0,400 | - | - |
| Comorbilidades | 1,27 (1,04-1,54) | 0,020 | - | - |
| Obesidad (IMC>30) | 1,36 (1,00-1,83) | 0,048 | - | - |
| Síntomas de COVID aguda | | | | |
| Fiebre | 2,19 (1,78-2,70) | <0,001 | 1,47 (1,16-1,87) | 0,002 |
| Cefalea | 1,49 (1,23-1,82) | <0,001 | 1,28 (1,02-1,60) | 0,033 |
| Tos | 2,23 (1,83-2,73) | <0,001 | 1,54 (1,22-1,94) | <0,001 |
| Disnea | 3,75 (3,04-4,62) | <0,001 | 2,40 (1,84-3,13) | <0,001 |
| Artralgia | 1,75 (1,39-2,19) | <0,001 | - | - |
| Mialgia | 1,68 (1,37-2,04) | <0,001 | 1,44 (1,15-1,81) | 0,002 |
| Dolor torácico | 3,31 (2,52-4,35) | <0,001 | 1,55 (1,11-2,15) | 0,010 |
| Diarrea | 1,62 (1,24-2,10) | <0,001 | 1,42 (1,05-1,89) | 0,019 |
| Rinorrea | 0,76 (0,56-1,01) | 0,065 | - | - |
| Malestar general | 1,29 (1,06-1,57) | 0,012 | 0,71 (0,56-0,90) | 0,005 |
| Anosmia | 1,82 (1,49-2,23) | <0,001 | 1,98 (1,58-2,50) | <0,001 |
| Disgeusia | 1,63 (1,30-2,03) | <0,001 | - | - |
| Tratamiento para la COVID-19 durante la COVID aguda | 2,85 (2,33-3,50) | <0,001 | 1,55 (1,19-2,00) | <0,001 |
| Hospitalización durante la COVID aguda | 2,25 (1,82-2,78) | <0,001 | - | - |
| Hospitalización en unidad cerrada durante la COVID aguda | 3,10 (2,21-4,30) | <0,001 | 1,55 (1,04-2,30) | 0,029 |

*OR: Odds ratio.

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal.

Bondad del ajuste del modelo (método de Hosmer-Lemeshow): p=0,236

Capacidad de discriminación del modelo: ABC 0,749

Figura 1: Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas del registro SAR-COVID de acuerdo a la presencia de síntomas y su duración.

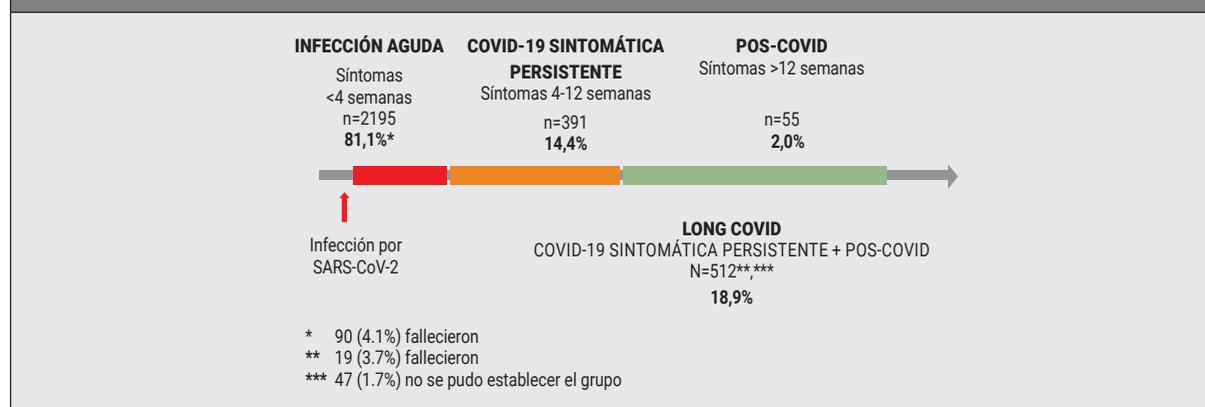


Figura 2: Frecuencia de los síntomas persistentes reportados por los pacientes con enfermedades reumáticas que desarrollaron síndrome Long-COVID del registro SAR-COVID.

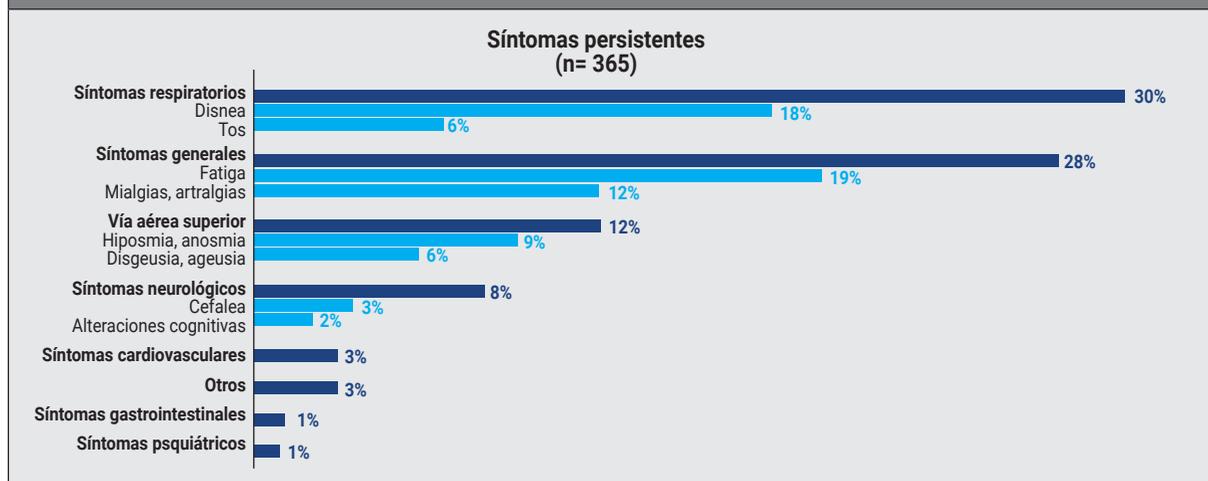
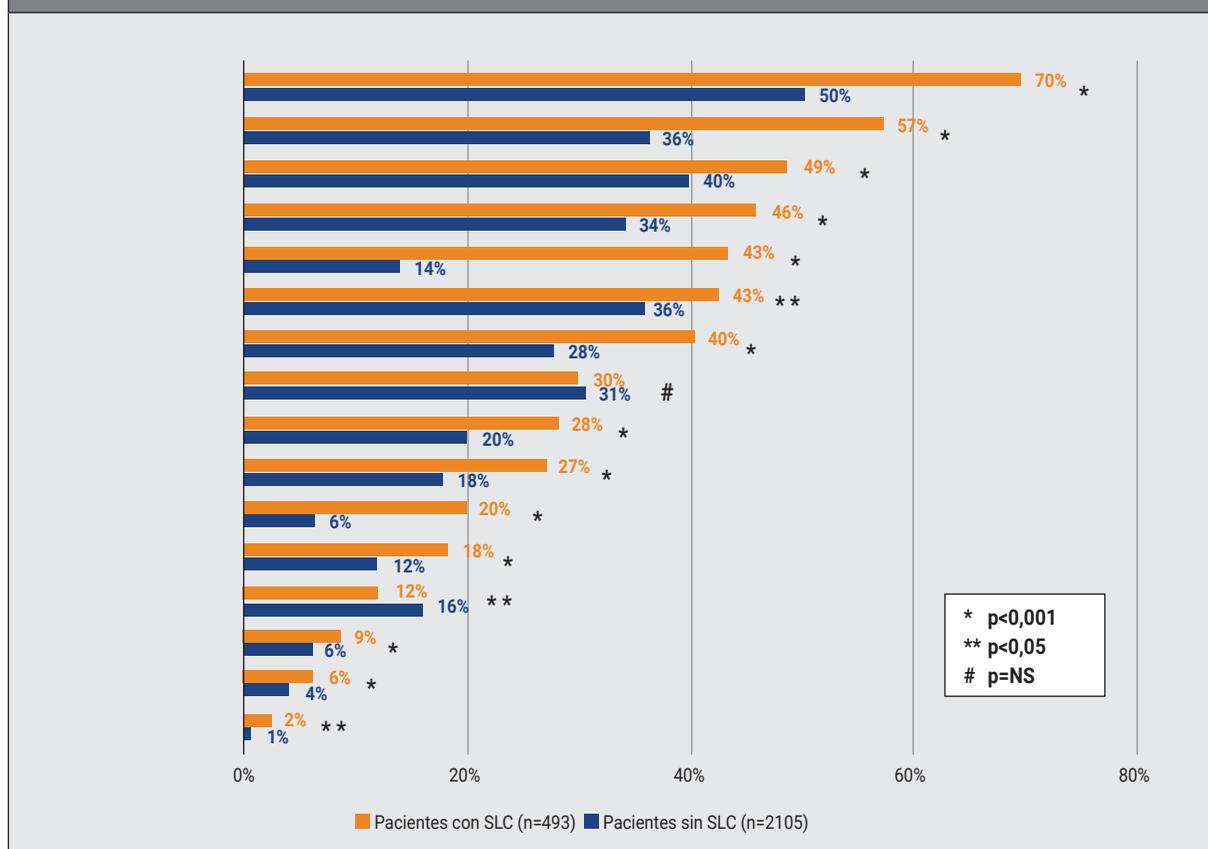
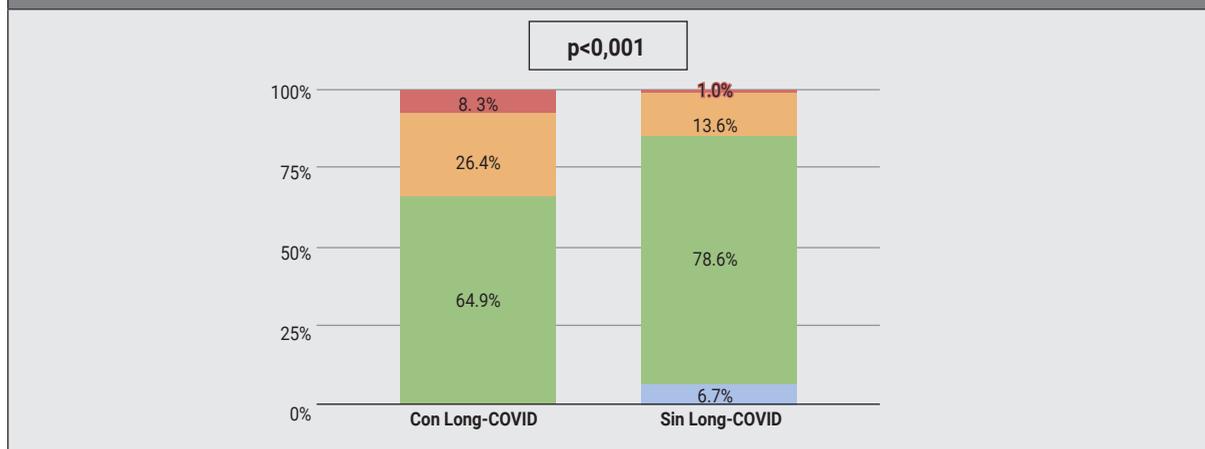


Figura 3: Síntomas relacionados con la COVID-19 aguda en pacientes que posteriormente desarrollaron o no síndrome Long-COVID



NS: no significativo; SLC: síndrome Long-COVID.

Figura 4: Severidad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes que desarrollaron o no síndrome Long-COVID.



Severidad de la infección por SARS-CoV-2 según la escala ordinal de la Organización Mundial de la Salud en pacientes con enfermedades reumáticas que desarrollaron o no síndrome Long-COVID.

DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos la frecuencia y las características de la COVID prolongada en pacientes con ER de nuestro país. Identificamos que aproximadamente 2 de cada 10 pacientes reportaron síntomas por más de 28 días, particularmente fatiga y disnea. La mayor severidad de la COVID-19 aguda y el diagnóstico de fibromialgia se asociaron con el desarrollo de SLC.

La prevalencia reportada de SLC en pacientes con ER puede alcanzar hasta el 56% según datos de un metaanálisis de Chen et al.¹⁸. Mientras que datos de una cohorte estadounidense mostraron una prevalencia de síntomas presentes por al menos 28 días en pacientes con ER del 45%⁸, la frecuencia de sintomatología persistente por al menos 8 semanas en pacientes con ER infectados con la cepa Ómicron del registro nacional holandés fue del 21%, numéricamente superior a lo observado en la población general (13%)¹⁹. Sin embargo, es difícil hacer comparaciones entre cohortes, ya que los criterios utilizados para definir el SLC varían entre ellas. Mientras que algunos autores utilizan 4 semanas como punto de corte, otros consideran SLC cuando los síntomas están presentes por al menos 8 semanas y otros, 12 semanas. Otras causas que pueden explicar las diferencias encontradas entre los estudios publicados son: el período de recolección de datos, las variantes virales circulantes, la severidad de la infección aguda y la vacunación de la población estudiada, ya que estudios recientes sugieren un efecto protector de las

vacunas^{20,21} y la frecuencia de síntomas prolongados podría ser menor después de una infección con variantes de Ómicron^{4,20-22}. Asimismo, la forma de recolección de los datos (cuestionarios, entrevistas, autorreporte, etc.) e incluso las diferentes características geográficas, sociales y culturales, influyen en los resultados¹⁰. En nuestro caso, detectamos una frecuencia de SLC en pacientes con ER del 19%. Si bien el período de recolección de datos fue amplio, la mayoría de los pacientes se incluyó durante 2020, es decir antes de que se estableciera el plan de vacunación en nuestro país. Además, nuestro registro se caracteriza por un bajo reclutamiento de pacientes asintomáticos, sobreestimando la frecuencia de aquellos con mayor severidad de la infección aguda, otro factor que se ha asociado a mayor prevalencia de SLC^{1,10}. Los datos fueron recabados a través de entrevistas a los pacientes y/o revisión de las historias clínicas. Sin embargo, debido al desconocimiento acerca del SLC al principio de la pandemia y el enfoque sobre los síntomas graves de la infección aguda, es posible que se hayan subestimado síntomas prolongados leves.

De manera similar a lo observado en nuestra cohorte, el síntoma prolongado más frecuentemente reportado fue la fatiga, presente en el 33% de los pacientes estudiados en un metaanálisis. Consecutivamente, se reportaron artralgias, dolor y disnea, cuya prevalencia fue del 31%, 25% y 21%, respectivamente²³. En el mismo sentido, el registro neoyorquino encontró una

prevalencia de fatiga del 27%, aunque siguieron en frecuencia la anosmia (18%), disgeusia (17%), disnea (12%) y congestión nasal (12%)⁸. La fatiga en pacientes con SLC se caracteriza por aparecer ante esfuerzos, incluso leves, y su intensidad puede verse incrementada no solo por el esfuerzo físico, sino también por factores estresantes mentales, psicológicos y posturales en un número variable de pacientes. Este síntoma debe ser comprendido y contemplado en el manejo de los pacientes con SLC debido a su impacto en el desarrollo de las tareas diarias y laborales¹⁰.

La relación entre la fibromialgia y el SLC ha sido ampliamente reportada. Por un lado, la infección por SARS-CoV-2 podría desencadenar un síndrome similar a la fibromialgia, caracterizado por fatiga, dolor y trastornos cognitivos^{9,10,24,25}. De manera inversa, pacientes con diagnóstico de fibromialgia previo a la infección por SARS-CoV-2 parecen más susceptibles al SLC. Un estudio español encontró una frecuencia de SLC en pacientes con fibromialgia del 79,5%, numéricamente pero no significativamente superior a lo observado en pacientes con otras ER (66,1%). Asimismo, reportaron que los primeros presentaron mayor número de síntomas persistentes, mayor discapacidad, severidad de fatiga y alteraciones cognitivas²⁶. A esto se suma el impacto negativo de la pandemia y las restricciones relacionadas con la misma sobre las esferas físicas y psicológicas. Particularmente, los pacientes con fibromialgia son más susceptibles a este estresor, impactando negativamente en la severidad de los síntomas, la calidad del sueño, los síntomas depresivos y la ansiedad²⁷⁻²⁹. En nuestro estudio, 46/129 (38,0%) de los pacientes con fibromialgia desarrollaron SLC, representando 2,3 veces más probabilidades de presentar esta condición que quienes no padecían fibromialgia.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del SLC han sido ampliamente estudiados en la población general, entre ellos se destacan la severidad y los síntomas de COVID aguda, la mayor edad, el sexo femenino, la etnia caucásica y la afectación de la salud en general y mental antes de la infección^{30,31}. De manera comparable a nuestro estudio, Di Iorio et al.⁸ informaron que aquellos que presentaron síntomas por más de 4 semanas fueron hospitalizados con mayor frecuencia (28% vs. 9%) y tuvieron mayor requerimiento de terapia con oxígeno (14% vs. 4%), con diferencias significativas en ambos casos. La hospitalización con

requerimiento de al menos dispositivos de oxígeno de alto flujo (EO-OMS \geq 5) fue del 8% en los pacientes que desarrollaron SLC, significativamente mayor a lo observado en el otro grupo (1%). Asimismo, en el análisis multivariado se demostró que los pacientes que fueron ingresados a unidad cerrada tuvieron 50% más de probabilidades de presentar síntomas prolongados, algo similar a lo identificado en quienes recibieron tratamientos para la COVID aguda. De manera similar a otros reportes, la etnia mestiza se identificó como factor asociado a menor frecuencia de SLC. Se observó mayor edad entre aquellos que desarrollaron SLC, sin embargo esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariado.

Para finalizar, este estudio tiene fortalezas y limitaciones. En primer lugar, existe un sesgo de inclusión, ya que el reporte de datos por parte del reumatólogo reviste características voluntarias. Además, como se mencionó previamente, la mayoría de los datos se recolectó durante la primera etapa de la pandemia e incluso durante la implementación del aislamiento preventivo obligatorio y, por lo tanto, existe un subregistro de casos asintomáticos o leves que no fueron evaluados por sus respectivos reumatólogos. Asimismo, puede existir un sesgo de recolección de datos ya que, en algunos casos, la información se recabó de manera retrospectiva o por interrogatorio a familiares, pudiendo resultar en datos faltantes, particularmente relacionado con síntomas leves y con menor impacto en la calidad de vida.

Desde nuestro conocimiento, este trabajo constituye el primer y más grande reporte de pacientes con ER de nuestro país en el cual se describe la frecuencia y las características del SLC. En la recolección de datos participaron más de 140 investigadores de todas las provincias de la Argentina, demostrando amplia representatividad de las regiones geográficas, étnicas y de las ER.

CONCLUSIONES

En esta cohorte de pacientes con ER e infección confirmada por SARS-CoV-2, 2 de cada 10 pacientes desarrollaron SLC, y fueron la fatiga y la disnea los síntomas prolongados más frecuentes. El diagnóstico previo de fibromialgia y la mayor severidad de la COVID aguda se asociaron con mayores probabilidades de desarrollar esta condición, mientras que la etnia mestiza presentó un rol protector.

Agradecimientos

La UNISAR agradece el importante trabajo realizado por todos los investigadores del registro y a todos los pacientes que accedieron a participar del mismo. Asimismo, agradece el trabajo de la Dra. Karen Roberts en el análisis estadístico de este estudio, a Leandro Cino en las tareas de gestión del registro y a Leonardo Grasso por su asistencia técnica sobre el software ARTHROS-web.

Financiamiento

SAR-COVID, como registro estratégico de la Sociedad Argentina de Reumatología, ha recibido subvenciones irrestrictas para llevar a cabo este proyecto de parte de Pfizer, Abbvie y Elea Phoenix. Además, se obtuvieron dos becas de la *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR). Ninguno de ellos participó en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis, la interpretación de los resultados, la preparación del manuscrito o el envío para su publicación.

Disponibilidad de los datos y el material

Todos los datos y materiales generados y analizados durante el presente estudio pertenecen al registro SAR-COVID y a la Sociedad Argentina de Reumatología, y están disponibles previa solicitud. Los autores declaran que los datos relevantes están incluidos en el artículo y en sus archivos de información complementaria (para mayor información sobre el registro: https://www.unisar.reumatologia.org.ar/registros_sarccovid.php).

Contribución de los autores

Todos los autores enumerados en este manuscrito participaron en la redacción o revisión crítica de este artículo, y todos aprobaron la versión final para su publicación: María Eugenia D'Angelo, Verónica Saurit, Ingrid Petkovic, Rosana Quintana, Yohana Tissera, Cecilia Pisoni, Guillermo Berbotto, María J. Haye Salinas, Sofía Ornella, Mariana Pera, Álvaro Andrés Reyes Torres, Roberto Miguel Báez, Dora Pereira, Gelsomina Alle, Vanessa Castro Coello, Alba Paula, Karina Cogo, Carla Gimena Alonso, Carla Gobbi, Josefina Gallino Yanzi, María Julieta Gamba, Romina Nieto, Edson Velozo, Romina Tanten, María de los Ángeles Correa, Juan Alejandro Albiero, María Severina, Micaela Cosatti, Marcos David Zelaya, Cecilia Asnal, Rosa María Figueroa, Jaime Villafane, Aixa Lucia Mercé, Federico Nicolás Maldonado, María Alicia Lázaro, Andrea

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
2. Ballering AV, van Zon SKR, Hartman TCO, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet.* 2022;400:452-461. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4.
3. Bull-Otterson L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥65 years. United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022;71:713. doi: 10.15585/mmwr.mm7121e1.

4. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022;28(7):1461-1467. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0.
5. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King S, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, Khunti K, Alwan NA, Walker AS. Risk of Long COVID in people infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 after 2 doses of a coronavirus disease 2019 vaccine. Community-based, matched cohort study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(9):ofac464. doi: 10.1093/ofid/ofac464.
6. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease. A systematic review of the current data. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516.
7. Fedorchenko Y, Zimba O. Long COVID in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1197-1207. doi: 10.1007/s00296-023-05319-0.
8. Di Iorio M, Cook CE, Vanni KMM, Patel NJ, D'Silva KM, Fu X, et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: a prospective study. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:152025. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152025.
9. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective - a narrative review. *Clin Rheumatol.* 2022 Feb;41(2):337-348. doi: 10.1007/s10067-021-06001-1.
10. Calabrese C, Kirchner E, Calabrese LH. Long COVID and rheumatology. Clinical, diagnostic, and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022;36(4):101794. doi: 10.1016/j.berh.2022.101794.
11. Isnardi CA, Gómez G, Quintana R, Roberts K, Berbotto G, Baez 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 Arg Reumatol.* 2021;32(1):7-15.
12. Isnardi CA, Soriano ER, Graf C, de la Vega MC, Pons-Estel BA, Roberts K, et al. Does the use of immunosuppressive drugs impact on SARS-CoV-2 infection outcome? Data from a national cohort of patients with immune-mediated inflammatory diseases (SAR-COVID Registry). *J Clin Rheumatol.* 2023;29(2):68-77.
13. Méndez H. Sociedad y estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano. Caracas: Fundacredesa; 1994.
14. WorldHealthOrganization2022.PostCOVID-19condition (Long COVID). Acceso: 21 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/europe/news-room/factsheets/item/post-covid-19-condition#:~:text=Post%20COVID%2D19%20condition%2C%20also,explained%20by%20an%20alternative%20diagnosis>.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2024. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Acceso: 21 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2024. Long COVID or post-COVID conditions. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
17. World Health Organization 2020. R&D Blueprint novel coronavirus COVID-19 therapeutic trial synopsis 2020a. Acceso: 21 de mayo de 2024. Disponible en: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.
18. Chen DY, Huang PI, Tang KT. Characteristics of long COVID in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract.* 2024;8(2):rkae027. doi: 10.1093/rap/rkae027.
19. Boekel L, Atiqi S, Leeuw M, Hooijberg F, Besten Y, Lemset W, et al. Patients with inflammatory rheumatic diseases are not at increased risk of long-covid: data from a large prospective controlled cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:53-54.
20. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association between BNT162b2 vaccination and Long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. *JAMA.* 2022;328(7):676-678. doi: 10.1001/jama.2022.11691.
21. Zisis SN, Durieux JC, Mouchati C, Pérez JA, McComsey GA. The protective effect of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination on postacute sequelae of COVID-19: a multicenter study from a large national health research network. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac228. doi: 10.1093/ofid/ofac228.
22. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselein S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet.* 2022;399(10343):2263-2264. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2.
23. Chen DY, Huang PI, Tang KT. Characteristics of long COVID in patients with autoimmune rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Adv Pract.* 2024;8(2):rkae027. doi: 10.1093/rap/rkae027.
24. Haider S, Janowski AJ, Lesnak JB, Hayashi K, Dailey DL, Chimenti R, et al. A comparison of pain, fatigue, and function between post-COVID-19 condition, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome: a survey study. *Pain.* 2023 Feb 1;164(2):385-401. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002711.
25. Plaut S. "Long COVID-19" and viral "fibromyalgia-ness". Suggesting a mechanistic role for fascial myofibroblasts (Nineveh, the shadow is in the fascia). *Front Med (Lausanne).* 2023;10:952278. doi: 10.3389/fmed.2023.952278.
26. Rivera J, Rodríguez T, Pallarés M, Castrejón I, González T, Vallejo-Slocker L, et al. Prevalence of post-COVID-19 in patients with fibromyalgia: a comparative study with other inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):471. doi: 10.1186/s12891-022-05436-0.
27. Cankurtaran D, Tezel N, Ercan B, Yıldız SY, Akyuz EU. The effects of COVID-19 fear and anxiety on symptom severity, sleep quality, and mood in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Adv Rheumatol.* 2021;61(1):41. doi: 10.1186/s42358-021-00200-9.
28. Mosch B, Hagena V, Herpertz S, Diers M. Adverse effects of the COVID-19 pandemic on fibromyalgia patients in Germany: a longitudinal investigation including pre-pandemic data of pain and health-related outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(6):1301-1309. doi: 10.55563/clinexprheumatol/i7kod6.
29. Lazaridou A, Paschali M, Vilsmark ES, Wilkins T, Napadow V, Edwards R. The impact of COVID-19 pandemic on mental and physical wellbeing in women with fibromyalgia: a longitudinal mixed-methods study. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):267. doi: 10.1186/s12905-022-01840-9.
30. Jiang DH, Roy DJ, Gu BJ, Hassett LC, McCoy RG. Postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(9):796-811. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.07.002.
31. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun.* 2022;13(1):3528. doi: 10.1038/s41467-022-30836-0.