

## ARTICULO ORIGINAL

# COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas ¿cuál es la relación y sus consecuencias?

COVID-19 and Systemic Autoimmune Diseases, what is the relationship and its consequences?

COVID-19 e Doenças Autoimunes Sistêmicas, qual a relação e suas consequências?

**Diego Graña<sup>1</sup>**

Orcid: 0000-0001-8979-4692

**Florencia O' Neil<sup>2</sup>**

Orcid: 0000-0002-6210-3668

**Mariana Cruz<sup>3</sup>**

Orcid: 0000-0001-7465-4072

**Javier Gaudiano<sup>4</sup>**

Orcid: 0000-0003-3824-4695

**Alvaro Danza<sup>5</sup>**

Orcid: 0000-0001-9070-2230

**Cecilia Spiess<sup>6</sup>**

Orcid: 0000-0002-0175-2760

**Belen Turnes<sup>7</sup>**

Orcid: 0000-0003-1090-7266

<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>Universidad de la República,  
Facultad de Medicina. Unidad  
Académica Médica 2.

**Resumen**

**Introducción:** Los pacientes portadores de enfermedades autoinmunes sistemas constituyen una población vulnerable para el desarrollo de infección por COVID-19. Objetivo: Determinar la frecuencia de infección por COVID-19 en los pacientes asistidos en la policlínica, su severidad y su relación con el tratamiento inmunosupresor. Conocer el número de brotes y la tasa de vacunación de nuestra población.

**Metodología:** Estudio transversal de pacientes asistidos en una unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas en el período abril 2020-julio 2021.

**Resultados:** Se analizaron 59 pacientes, 19 tuvieron brote de la enfermedad en el último año. 12 tuvieron infección por COVID-19, uno ingresó a cuidados moderados. La mediana de edad de los pacientes infectados fue de 35 años. 55 recibieron vacunación completa.

**Conclusiones:** No se encontró una asociación entre la infección por COVID-19 y brotes de la enfermedad así como tampoco una mayor tasa de hospitalización ni muerte. Los pacientes con Lupus fueron los más vulnerables. La tasa de controles media (presencial/telefónica) fue alta para la totalidad de la población así como la tasa de vacunación.

**Palabras clave:** COVID. SARS-CoV-2. Enfermedades autoinmunes. Inmunosupresores. Brotes. Vacunas.

**Abstract**

**Introduction:** Patients with autoimmune system diseases constitute a vulnerable population for the development of SARS-CoV-2 infection.

**Objectives:** To determine the incidence of SARS-CoV-2 infection in patients seen at the polyclinic.

**Methodology:** Cross-sectional study patients assisted in an autoimmune disease center in the period April 2020-July 2021.

**Results:** 59 patients were analyzed, 19 had flares of the disease in the last year. 12 had SARS CoV-2 infection, 1 was admitted to moderate care. The median age of infected patients was 35 years. 55 received full vaccination.

**Conclusions:** No association was found between COVID-19 infection and diseases flares as well as an increased rate of hospitalization or death. Lupus patients were the most vulnerable. The controls rate (face-to-face/telephone) was high for the entire population as well as the vaccination rate.

**Keywords:** COVID. SARS-CoV-2. Autoimmune disease. Immunosuppressive therapy. Flares. Vaccines.

## Resumo

**Introdução:** Pacientes com doenças autoimunes constituem uma população vulnerável ao desenvolvimento da infecção por COVID-19.

**Objetivo:** Determinar a frequência da infecção por COVID-19 em pacientes atendidos na policlínica, sua gravidade e sua relação com o tratamento imunossupressor. Conheça o número de surtos e a taxa de vacinação da nossa população.

**Metodologia:** Estudo transversal. Apresenta 59 pacientes atendidos em unidade EAS no período de abril de 2020 a julho de 2021.

**Resultados:** Foram analisados 59 pacientes, 19 tiveram surto da doença no último ano. 12 tiveram infecção por COVID-19, 1 foi internado em cuidados moderados. A idade média dos pacientes infectados foi de 35 anos. 55 receberam vacinação completa.

**Conclusões:** não foi encontrada associação entre infecção por covid-19 e surtos da doença, nem maior taxa de hospitalização ou morte. Pacientes com lúpus eram os mais vulneráveis. A taxa média de controle (presencial/telefone) foi elevada para toda a população, bem como a taxa de vacinação.

**Palavras-chave:** COVID. SARS-CoV-2. Doenças autoimunes. Imunossupressores. Brotos. Vacinas.

---

**Recibido:** 03/12/2022 - **Aceptado:** 04/09/2023

Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Unidad Académica Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

**Correspondencia. E-mail:** dieograna@adinet.com.uy

## Introducción

Los pacientes portadores de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) y no sistémicas constituyen un grupo heterogéneo, que habitualmente se encuentra bajo tratamiento inmunosupresor (IS) y que presentan una mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones, con curso más severo, mayor tasa de hospitalizaciones y muerte. <sup>(1,2,3,4,5,6)</sup>

Existen varias publicaciones nacionales e internacionales que documentan este hecho, dentro de los principales factores, se destaca el uso de corticoides a dosis elevadas y el uso de fármacos biológicos. <sup>(1,4,5,7,8)</sup> Es sabido que los pacientes con mal control de su enfermedad de base y por tanto más activos, constituyen una población de riesgo para desarrollar infecciones.

Varias infecciones virales se han postulado como inductoras de autoinmunidad: virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, HTLV-1, parvovirus B19, hepatitis A y C, etc. <sup>(6,7,9,10)</sup>

SARS-CoV-2 ha demostrado inducir la activación de diferentes aspectos del sistema inmune, pudiendo activar factores dependientes de la interleucina 6, conduciendo a la cascada de inflamación y al síndrome de activación macrófagica entre otros. Puede además alterar la vía del interferón y la presentación antigénica. La NETosis que se produce en los pacientes infectados por COVID-19 puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos especialmente contra componentes intranucleares. <sup>(1,6,7,10)</sup>

Durante la infección por COVID-19 o subsecuente a ésta, se han descrito casos de enfermedades inmunomediadas como son el síndrome de Guillain Barré, trombocitopenia inmune, anemia hemolítica y síndrome antifosfolipídico, entre otros. También se ha documentado la presencia de autoanticuerpos antinucleares (ANA), antifosfolipídicos (AAF), factor reumatoideo (FR) y la existencia de reactividad cruzada frente a la proteína viral S (blanco molecular involucrado en la infección y target para la vacuna de SARS-CoV 2), que hace pensar en la existencia de un “mimetismo molecular”, que podría desencadenar el desarrollo de una EAS subyacente. <sup>(6,7,9,10)</sup>

Asimismo, las vacunas con ácido ribonucleico mensajero (ARNm) pueden generar una respuesta inmunológica de mayor intensidad, al activar vías citoplasmáticas adicionales, activando una respuesta inmune aberrante (innata o adquirida) pudiendo así inducir o activar una reacción inmunomediada. <sup>(11)</sup>

Algunos trabajos han sugerido que los pacientes portadores de EAS tienen mayor riesgo de presentar formas graves y mayor mortalidad por COVID-19 <sup>(6,7,10,11)</sup>. Se ha visto que el curso de la enfermedad puede ser más severo en pacientes con lupus, síndrome de Sjögren primario o vasculitis <sup>(9,12)</sup>. Este mayor riesgo de los pacientes con lupus se encuentra vinculado a los genotipos asociados a bajos niveles de interferón (IFN) tipo I, los que han presentado infecciones más severas por COVID-19 agudo.

En el registro internacional Global Rheumatology Alliance realizado en el periodo marzo-abril de 2020, se examinaron factores asociados con hospitalización en 600 pacientes portadores de EAS y COVID-19 de 40 países; <sup>(6,7,10,13,14)</sup> a los ya conocidos factores de riesgo generales (edad > 65 años, sexo masculino, comorbilidades específicas como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar o renal), se evidenciaron factores de riesgo específicos asociados a la EAS como elevada actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico de COVID-19, tratamiento con glucocorticoides ( $\geq 10$  mg/día de prednisona o dosis equivalente), uso de rituximab y algunos inmunosupresores (no incluidos los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad). Los mismos se han relacionado con mayor tasa de mortalidad relacionada al COVID-19. <sup>(6,8,12,15,16)</sup>

Se encontró que la exposición a glucocorticoides  $\geq 10$  mg/día se asocia con mayor probabilidad de hospitalización, mientras que el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), antifactor de necrosis tumoral (antiTNF) y medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) se asocian a probabilidades de hospitalización menores. <sup>(5,6,13)</sup>

El desarrollo de vacunas contra el virus SARS-CoV-2 constituyó la piedra angular para el control de la pandemia a largo plazo <sup>(14,18)</sup>. Datos sobre la inmunogenicidad y seguridad de vacunas de ARNm en pacientes con EAS son limitados. La mayoría de los ensayos clínicos que estudian la vacunas contra COVID-19 excluyen a pacientes inmunosuprimidos, aunque el ensayo de fase 3 con la vacuna BNT162b2 incluyó 118 pacientes con enfermedades reumáticas, sin detalles específicos sobre el tipo de enfermedad reumática y/o tratamiento. <sup>(12)</sup> Se desconoce con exactitud si las vacunas presentan el potencial de provocar el brote de la enfermedad subyacente <sup>(11,18,19)</sup>.

Parte del mecanismo de acción de las vacunas de ARNm contra COVID-19 implica desencadenar la vía IFN, lo que genera cierta preocupación sobre su uso en condiciones asociadas a la activación de la vía del IFN, como en las interferonopatías o el lupus. <sup>(12)</sup>

En un estudio multicéntrico prospectivo observacional publicado en EULAR en 2021 se estudió la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna ARNm BNT162b2 en pacientes con EAS (n = 686) comparado con los controles (n = 121). Constituye el mayor estudio conducido al estudio de la inmunogenicidad de dicha vacuna. Como conclusiones se destaca que la inmunogenicidad se vio gravemente afectada por rituximab; moderadamente afectado por glucocorticoides, abatacept y micofenolato mofetilo; y levemente alterado por metotrexate. <sup>(17,18)</sup> Posponer la terapia con rituximab cuando sea posible, debería ser considerado una de las alterativas para mejorar la inmunogenicidad de estos pacientes. La vacuna fue generalmente segura en términos de eventos adversos. La actividad de la enfermedad después de la vacunación se mantuvo estable en la mayoría de los pacientes con EAS. <sup>(18,19)</sup>

La pandemia dificultó los controles clínicos ambulatorios de todas las enfermedades crónicas, esto no fue excepción para las EAS. Debido al confinamiento social los controles ambulatorios debieron realizarse muchas veces de manera no presencial (telefónica), reservándose la misma para casos debidamente justificados. Esta dificultad a la hora de realizar los controles podría tener consecuencias a nivel del estado de actividad de las EAS, <sup>(3,4,5,6,7,10,19,20)</sup> pudiéndose asociar a mayor número de brotes, no contamos con datos de la bibliografía internacional que así lo confirmen.

Los objetivos del presente trabajo fueron conocer la frecuencia de infección por COVID-19 en una población de pacientes portadores de EAS y no sistémicas asistidos en un Hospital General, su severidad y relación con el tratamiento inmunosupresor; documentar el número de brotes de la enfermedad y su relación con los controles clínicos ambulatorios y conocer el nivel de vacunación de dicha población.

## Metodología

Estudio transversal de pacientes asistidos en una Unidad de EAS desde abril 2020 hasta julio 2021. Se estudiaron las variables: edad, infección por COVID-19, vacunación, frecuencia de controles clínicos, brote de la enfermedad en el último año, tratamiento con IS. Las variables cuantitativas se expresaron en mediana y media. Para buscar asociación entre variables cuantitativas se utilizó test de Chi-cuadrado, con nivel de significación del 5% y el test de U. Mann Whitney para comparar medianas. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia relativa porcentual. El estudio contó con el consentimiento informado de pacientes y de la institución.

## Resultados

Se analizaron datos de una muestra total de 59 pacientes, la mediana de edad fue de 53 años y la media 49,9 años. 48 de sexo femenino (81,36%).

12 pacientes tuvieron infección por COVID-19, la mediana de edad de este grupo fue de 35 años. Se trató en su mayoría de casos leves, sólo un paciente ingresó a cuidados moderados, ninguno requirió ingreso a cuidados intensivos y no se registraron fallecidos.

En la tabla 1 se presenta la población según tipo de Enfermedad Autoinmune (EA) y desarrollo de COVID-19.

ENFERMEDAD AUTOINMUNE	Frecuencias absolutas	Desarrollo de COVID 19	Desarrollo de COVID 19 %
Lupus	22	6	10.16
Artritis reumatoidea	12	1	1.69
Esclerosis sistémica	5	0	0.00
Enfermedad Behçet	4	1	1.69
Vasculitis	3	1	1.69
Raynaud primario	3	1	1.69
Síndrome Sjögren	2	0	0.00
Hepatitis autoinmune	1	0	0.00
Sarcoidosis	1	1	1.69

Dermatomiositis	1	0	0.00
Eritema nodoso	1	0	0.00
Morfea	1	0	0.00
Espondiloartropatía	1	1	1.69
Enfermedad mixta tejido conjuntivo	1	0	0.00
Hipoacusia NSI	1	0	0.00
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>12</b>	<b>20.33</b>

**Tabla 1:** Descripción de la muestra según tipo de enfermedad autoinmune, y desarrollo de COVID 19

Del total de la muestra, 16/59 (27%) recibieron corticoides en el último mes, y en referencia a la terapia IS estaban en tratamiento con Hidroxicloroquina 29/59 pacientes, Micofenolato Mofetilo 8/59 pacientes, Azatioprina 6/59, Metotrexate 5/59 y biológicos 2/59 (1/59 rituximab, 1/59 upadacitinib). Tabla2.

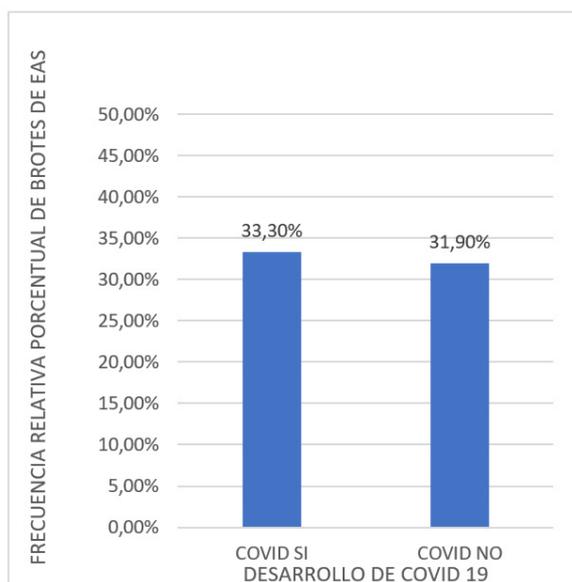
Tratamiento	%	n
<b>Glucocorticoides en el último mes</b>	27,1	16
< 30 mg/día	93,7	15
≥ 30 mg/día	6,3	1
<b>Hidroxicloroquina</b>	49,2	29
<b>Micofenolato Mofetilo</b>	13,6	8
<b>Azatioprina</b>	10,2	6
<b>Metotrexate</b>	8,5	5
<b>Biológico</b>	3,4	2

**Tabla 2:** Tratamiento Inmunosupresor que estaban recibiendo los pacientes N=59

El grupo en tratamiento IS estuvo constituido por 44/59 pacientes, de éstos 6 desarrollaron COVID- 19 (13.7%); mientras que el grupo sin tratamiento IS constituido por 15/59 pacientes, también registró 6 casos de COVID- 19 (40%).

De la población en estudio, 19/59 (32%) tuvo brote de la enfermedad en el último año. 4/19 pertenecen al grupo que tuvo COVID-19 (33,3%), sólo un paciente requirió internación en cuidados moderados. De los 15/19 que no tuvieron COVID-19, dos requirieron internación (31,9%)

En el gráfico 1 se presentan las pacientes con brotes de EA en relación a la presencia o ausencia de COVID-19. No existieron diferencias en cuanto a número de brotes en relación a la infección por COVID-19.



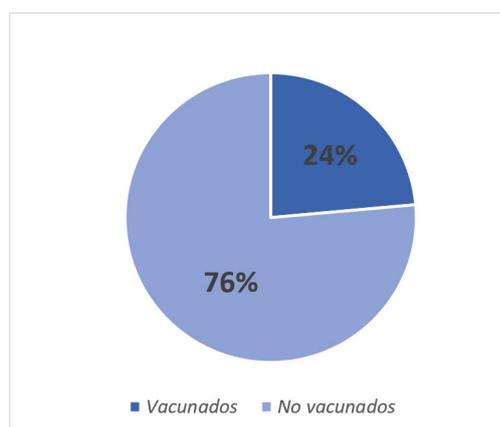
**Gráfico 1:** Brotes de EA en función de la presencia o ausencia de COVID-19.

En la tabla 3 se presentan las características de la población según tuvo o no COVID-19.

	COVID (n = 12)	No COVID (n = 47)	Valor p
<b>Edad (mediana; RIC)</b>	35,5 (28,25; 54)	54 (40; 64)	0,024
<b>Sexo- mujeres</b>	91,7 (11)	78,7 (37)	0,305
<b>EAS</b>	% (n)	% (n)	0,423
<b>Lupus</b>	50 (6)	34 (16)	
<b>Artritis reumatoide</b>	8,3 (1)	23,4 (11)	
<b>Otras</b>	41,7 (5)	42,6 (20)	
<b>Tratamiento</b>			
<b>Glucocorticoides</b>	25 (3)	27,7 (13)	0,11
<b>Hidroxicloroquina</b>	41,7 (5)	51,1 (24)	0,56
<b>Micofenolato mofetilo</b>	0	17 (8)	0,12
<b>Azatioprina</b>	0	12,8 (6)	0,19
<b>Metotrexate</b>	0	10 (5)	0,238
<b>Biológico</b>	0	4,3 (2)	
<b>Al menos un IS</b>	50 (6)	80,9 (38)	0,028
<b>Vacunados</b>	75 (9)	87,2 (41)	0,369
<b>Brote en el último año</b>	33,3 (4)	31,9 (15)	0,59
<b>Internación por brote</b>	25 (1)	13 (2)	

**Tabla 3:** Características de la población según la presencia o no de COVID-19  
**Abreviaturas:** EAS -enfermedad autoinmune sistémica IS-inmunosupresor

El 84.7% de los pacientes (50/59) recibió inmunización hasta ese momento completa para SARS CoV-2, observándose que los pacientes vacunados brotaron en un 24% y los no vacunados en un 76%. Gráfico 2.



**Gráfico 2:** Brote de enfermedad autoinmune sistémica según vacunación SARS CoV-2

En referencia al número de controles, 46 pacientes manifiestan haber tenido algún control (telefónico-presencial) en el último año, 54,2% de los pacientes tuvo al menos un control de manera presencial en el último año, 22% de forma telefónica y el 14% no tuvo ningún tipo de control durante el periodo de tiempo en que se desarrolló el presente trabajo. Tabla 4. El 82% de los vacunados refiere haber tenido algún control en el último año vs el 55% de los pacientes no vacunados.

Al menos un control en el último año	Frecuencia	Porcentaje
Telefónico	14	23,7%
Presencial	32	54,2%
Ninguno	13	22,0%
Total	59	100,0%

**Tabla 4:** Controles clínicos (telefónico, presencial durante el periodo de recolección de datos.

## Discusión

La mediana de edad de los pacientes que tuvieron COVID-19 es menor en comparación con aquellos que no tuvieron la enfermedad, lo cual es un hecho llamativo dado que la edad mayor de 65 años constituye un factor de riesgo para desarrollar esta infección.

No existieron diferencias en el número de brotes entre los que tuvieron COVID-19 y los que no, lo que sugeriría que la infección por este virus no fue un desencadenante claro de

brotos en nuestra población, un hecho que llama la atención dado que existen varios trabajos que documentan esta asociación.<sup>(1,7,9,10,17)</sup> Algunos de las explicaciones a esta situación podría ser el hecho de que se trataban de pacientes sin actividad de su EAS al momento de contraer la infección, con dosis bajas de corticoides (< 10 mg/día) y con un uso estable de inmunosupresores. Los infectados que requirieron ingreso sanatorial no fueron graves y no se constataron fallecimientos.

Ninguno de los pacientes ingresados había recibido fármacos biológicos del tipo Rituximab ni Sulfazalazina en forma reciente, ambos fármacos asociados a mayor mortalidad de acuerdo a los datos aportado recientemente.<sup>(1,6,10,13)</sup> Cabe destacar que el efecto inmunosupresor de la Sulfazalazina es claramente menor al del Rituximab y debe considerarse un escalón por debajo, no obstante de acuerdo a los hallazgos del trabajo de Strangfeld et al del Global Rheumatology Alliance physician reported registry, este último estuvo asociado a mayor mortalidad llamativamente.

Dentro de los pacientes que requirieron ingresos sanatorial los portadores de LES fueron la mayoría, un dato que es compartido con la bibliografía y trabajos internacionales. Las infecciones en pacientes con lupus son una causa importante de morbilidad y mortalidad, tanto temprana como tardía, donde la susceptibilidad descansa en factores genéticos y factores extrínsecos condicionados por el uso de IS y corticoides en particular, así como el grado de actividad de la enfermedad.<sup>(2,3,4,5,6,15,16)</sup>

Por su parte los pacientes portadores de AR, la segunda enfermedad en frecuencia en nuestra población presentaron una mayor severidad de la infección por COVID-19 cuando estaban bajo tratamiento con Rituximab e inhibidores Jak, en comparación con aquellos que estaban recibiendo anti TNF.<sup>(5,7)</sup>

No hubo diferencias entre los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor y el riesgo de desarrollar infección por COVID-19, no logrando establecer una predisposición o asociación entre el uso de IS y el desarrollo de la enfermedad en nuestra población.

En este caso, y como hemos mencionado previamente existen publicaciones que sostiene que el uso de tratamiento IS y en particular los corticoides a dosis mayores de 10 mg/día, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en general y por SARS CoV-2 en particular. De la misma manera niveles de actividad de la enfermedad elevados, asociado a los factores clásicos de riesgo para el desarrollo de la misma potencian su desarrollo y aumentan su mortalidad. Se han planteado previamente algunas explicaciones a estos hallazgos, entendiendo que la inmunomodulación farmacológica utilizada en estas EAS podría disminuir la denominada "tormenta de citoquinas" la cual jugaría un rol crucial en el desarrollo de las formas severas de la infección.<sup>(6)</sup>

Cuando se compara los resultados de nuestro trabajo con series locales e internacionales se observa que el mayor desarrollo de infección por SARS CoV-2 en este grupo poblacional estuvo vinculado como se mencionó a altas dosis de corticoides y administración reciente de Rituximab; además de los clásicos factores de riesgo para desarrollar infecciones bacterianas ya conocidos.

En el caso particular de nuestro trabajo, el buen control de la enfermedad de base, el uso de corticoides a bajas dosis y el tener un solo paciente bajo rituximab, podría explicar en parte los hallazgos obtenidos.

Es claro y así lo ha demostrado la evidencia hasta el momento, que resulta imprescindible la vacunación para detener la expansión de la pandemia siendo la población inmunodeprimida una de las más beneficiadas.<sup>(11,14,18)</sup>

Hubo gran adhesión a la vacunación. Los no vacunados presentaron más brotes que los vacunados y no existió asociación entre la vacunación y el número de brotes.

La inmunización no actuó como un desencadenante de los brotes de EAS, algo que al inicio de la vacunación no se tenía tan claro.<sup>(11,12,19,20)</sup>

A pesar de que la pandemia limitara la presencialidad, el 54,2% de los pacientes tuvo algún control presencial durante el año. Existe una clara tendencia a mayor cantidad de controles por parte de los pacientes vacunados sin alcanzar significancia estadística.

Como limitaciones o debilidades de la investigación, destacamos que la recolección de datos por vía telefónica en la población en estudio hizo que el número de pacientes en consideración

fuera menor respecto al número total de pacientes que se asisten en la Unidad de EAS; lo cual pudo haber sesgado algunos de los resultados que muestra nuestro trabajo

Una fortaleza del estudio es que se tratan de pacientes de la vida real y de los cuales se tiene contacto directo en su seguimiento.

Es clara la importancia de estimular a esta población en continuar con los controles clínicos en forma regular, indicar la vacunación en forma sistemática y priorizar el tratamiento inmunosupresor más adecuado con la menor dosis de corticoides posible.

## Conclusiones

Los pacientes portadores de EAS y no sistémicas constituyen un grupo heterogéneo, habitualmente bajo tratamiento IS y que presentan una mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones, con curso más severo, mayor tasa de hospitalizaciones y muerte; constituyendo una población de riesgo para la infección por COVID-19.

En nuestro trabajo no se encontró una asociación entre la infección por COVID-19 y brotes de la enfermedad así como tampoco una mayor tasa de hospitalización ni muerte. Los pacientes con Lupus fueron los más vulnerables. La tasa de controles media (presencial/telefónica) fue alta para la totalidad de la población.

Hubo gran adherencia a la vacunación, y los pacientes no vacunados se asociaron a menor número de controles y presentaron más brotes de la enfermedad.

## Bibliografía

- 1- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated 19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):930-942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498.
- 2- Consani Fernández SA, Díaz Cuña CL, Fernández Rey L, Rostán Sellanes S, Maciel Oleggini G, Facal Castro JA. Infections in systemic autoimmune diseases. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020 Aug 22:S1699-258X(20)30162-5. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.009.
- 3- Muñoz-Grajales C, Pinto Peñaranda LF, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Restrepo Escobar M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. *Rev.Colomb.Reumatol.* 2013 ; 20( 3 ): 141-147.
- 4- Enberg GM, Kahn ChM, Goity FC, Villalón SMV, Zamorano RJ, Figueroa EF. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Chil.* 2009 Oct;137(10):1367-74.
- 5- Vega Miranda J, Pinto Peñaranda LF, Muñoz Grajales C, Márquez Hernández JD, Rodríguez Padilla LM, Velásquez Franco. Infecciones en pacientes con artritis reumatoidea: medicamentos moduladores de la respuesta biológica vs fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *Rev Colomb Reumatol.* 2013,21(1):27-34
- 6- Zavala-Flores E, Salcedo-Matienzo J, Berrocal Kasay A. Covid-19 y enfermedades autoinmunes: población con alto riesgo para desarrollar enfermedad severa? *Acta Med Perú.* 2020;37(3):407-09
- 7- Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, Gianfrancesco MA, Izadi Z, Hyrich KL, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis.* 2021 Sep;80(9):1137-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220418.
- 8- Gaudiano J, Botta C, Graña D, Silveira G, Goñi M. Enfermedades autoinmunes sistémicas y tuberculosis: una mala asociación. *Rev Urug Med Int [Internet].* 2017 Abr [citado 2023 Sep 24] ; 2( 1 ): 32-38. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972017000100032&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972017000100032&lng=es).
- 9- Ahmed S, Zimba O, Gasparian AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2021 Jul;40(7):2611-2619. doi: 10.1007/s10067-021-05691-x.
- 10- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec 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 Jul;79(7):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29. PMID: 32471903; PMCID: PMC7299648.

- 11- Cairolí E, Espinosa G. Autoimmune diseases and vaccines against COVID-19. Decision making in uncertain scenarios. *Med Clin (Barc)*. 2021 Sep 10;157(5):247-252. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.05.008. Epub 2021 May 28. PMID: 34140165; PMCID: PMC8162708.
- 12- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
- 13- Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nature reviews. Rheumatology*. 2021 Feb;17(2):71-72. DOI: 10.1038/s41584-020-00562-2. PMID: 33339986.
- 14- Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2055-2062. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9.
- 15- Danza A, Narváez J, Graña D, Pérez L, Viera A, Baccelli A et al . Relación entre el uso de glucocorticoides y el daño crónico en Lupus Eritematoso Sistémico: una asociación precoz y nociva. Estudio exploratorio. *Rev. Urug. Med. Int.* [Internet]. 2021 Mar [citado 2023 Sep 24] ; 6( 1 ): 14-23. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972021000100014&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972021000100014&lng=es). Epub 01-Mar-2021. <https://doi.org/10.26445/06.01.2>.
- 16- Danza A, Graña D, Soto E, Silveira G, Carlomagno A, Rebella M. Prednisone and long-term damage in systemic lupus erythematosus: Which is the threshold dose? A pilot study. *Lupus*. 2022 Jun;31(7):880-884. doi: 10.1177/09612033221093485.
- 17- Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Mar 1;33(2):155-162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776. PMID: 33332.
- 18- Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1330-1338. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647.
- 19- Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, Ault KA. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2022. *Ann Intern Med*. 2022 Mar;175(3):432-443. doi: 10.7326/M22-0036.
- 20- Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int*. 2021 Mar;41(3):509-518. doi: 10.1007/s00296-021-04792-9.

### Aportes de cada autor al trabajo

**Diego Graña:** Concepción y diseño del trabajo, recolección y análisis de datos, redacción y revisión crítica del manuscrito.

**Florencia O' Neil:** Concepción y diseño del trabajo, recolección y análisis de datos, redacción del manuscrito.

**Mariana Cruz:** Concepción y diseño del trabajo, recolección y análisis de datos.

**Javier Gaudiano:** Concepción y diseño del trabajo, recolección y análisis de datos, redacción del manuscrito.

**Alvaro Danza:** Concepción del trabajo, revisión crítica del manuscrito.

**Cecilia Spiess:** Concepción y diseño del trabajo, recolección y análisis de datos, redacción del manuscrito.

**Belén Turnes:** Concepción y diseño del trabajo, recolección y análisis de datos.

### Notas

**Diego Graña:** Médico Internista. Especialista en Enfermedades Autoinmunes. Profesor Adjunto Unidad Académica Médica 2.

**Florencia O' Neil:** Residente Medicina Interna.

**Mariana Cruz:** Residente Medicina Interna.

**Javier Gaudiano:** Médico Internista. Profesor Adjunto Unidad Académica Médica 2.

**Alvaro Danza:** Médico Internista. Farmacólogo. Especialista en Enfermedades Autoinmunes. Profesor Agregado Unidad Académica Médica 2.

**Cecilia Spiess:** Médico Internista. Asistente Unidad Académica Médica 2.

**Belén Turnes:** Residente Medicina Interna.