

**Correlación entre las pruebas positivas de
SARS-CoV-2 y el número de diagnósticos
nuevos de enfermedad autoinmune en pacientes
pediátricos del departamento del Huila de marzo
de 2020 a septiembre de 2021**

Valeria Camila Restrepo Arias

Universidad de Caldas
Facultad Ciencias para la Salud, Departamento de Salud Pública
Manizales, Colombia
2022

**Correlación entre las pruebas positivas de SARS-CoV-2 y
el número de diagnósticos nuevos de enfermedad
autoinmune en pacientes pediátricos del departamento
del Huila de marzo de 2020 a septiembre de 2021**

Valeria Camila Restrepo Arias

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Epidemiología

Director (a):

MD. Epidemióloga., MCs. Educ., PhD. U Sal. Luz Elena Sepúlveda Gallego

Universidad de Caldas
Facultad Ciencias para la Salud, Departamento dem Salud Pública
Manizales, Colombia
2022

Dedicatoria

A mi familia por acompañarme en cada paso, a los grandes maestros que han hecho parte de mi formación y a mis pacientes por ser el estímulo para continuar trabajando todos los días.

Agradecimientos

A la Universidad Surcolombiana, al grupo de investigación USCOPEdia y a la Secretaría de Salud del Huila por permitirnos acceder a las bases de datos que fueron fundamentales para la elaboración de este trabajo.

Resumen

Introducción: Con el inicio de la pandemia por COVID-19 se empezó a notar un aumento de casos reportados sobre manifestaciones autoinmunes en medio de la enfermedad y sobre casos nuevos de autoinmunidad tras la infección. **Objetivo:** Correlacionar la tasa de pruebas positivas de SARS-CoV-2 con la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune en pacientes pediátricos del departamento del Huila, entre marzo de 2020 y septiembre de 2021. **Métodos:** Se realizó una caracterización sociodemográfica de los sujetos con diagnóstico de enfermedad autoinmune, una caracterización de los casos de SARS-CoV2, un análisis de la tendencia mensual de los casos de ambos eventos y finalmente, un modelo de correlación entre la tasa de diagnóstico de SARS-CoV2 y la tasa de enfermedades autoinmunes entre marzo de 2020 y septiembre de 2021. **Resultados:** Durante el periodo de estudio se diagnosticaron en Huila 94 casos de enfermedad autoinmune, con una edad promedio al diagnóstico de 8.3 años, la mayoría de sujetos fueron niñas y pertenecían a la zona urbana y al régimen de salud subsidiado, y la púrpura trombocitopénica inmune fue el diagnóstico más común. Se detectaron 4303 casos de SARS-CoV2, con una edad promedio de 7,9 años. Finalmente, se evidenció que la mayor tasa de enfermedad autoinmune se reportó justo después de los picos más altos de SARS-CoV2. **Conclusiones:** Este estudio no demostró una correlación estadística entre la tasa de pruebas positivas de SARS-CoV-2 y la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune en los pacientes pediátricos del departamento durante los primeros dieciocho meses de la pandemia.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus, Enfermedades Autoinmunes, Niño, Pediatría.

Abstract

Introduction: With the onset of the COVID-19 pandemic, there was an increase in reported cases of autoimmune manifestations in the midst of the disease and new cases of autoimmunity after infection. **Objective:** To correlate the rate of positive tests for SARS-CoV-2 with the rate of new diagnoses of autoimmune disease in pediatric patients of the department of Huila, between March 2020 and September 2021. **Methods:** A socio-demographic characterization of the subjects diagnosed with autoimmune disease, a characterization of the cases of SARS-CoV2, an analysis of the monthly trend of the cases of both events and, finally, a correlation model between the rate of SARS-CoV2 diagnosis and the rate of autoimmune diseases between March 2020 and September 2021. **Results:** During the study period, 94 cases of autoimmune disease were diagnosed in Huila, with a mean age at diagnosis of 8. 3 years, most of the subjects were girls and belonged to the urban area and the subsidized health regime, and immune thrombocytopenic purpura was the most common diagnosis. A total of 4303 cases of SARS-CoV2 were detected, with a mean age of 7. 9 years. Finally, it was evidenced that the highest rate of autoimmune disease was reported just after the highest peaks of SARS-CoV2. **Conclusions:** This study did not show a statistical correlation between the rate of positive tests for SARS-CoV-2 and the rate of new diagnoses of autoimmune disease in pediatric patients of the department during the first eighteen months of the pandemic.

Keywords: Coronavirus Infections, Enfermedades Autoinmunes, Child, Pediatrics.

Tabla de contenido

Número	Contenidos	Página
1	Introducción	10
2	Referente teórico	15
3	Objetivos	18
4	Metodología	19
5	Resultados	24
6	Discusión	45
7	Conclusiones y recomendaciones	52
10	Bibliografía	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Núm.	Nombre del gráfico	Pág.
1	Sexo de los pacientes con enfermedad autoinmune en Huila 2018-2021	24
2	Grupo etario de los pacientes con enfermedad autoinmune en Huila 2018-2021	25
3	Incidencia de enfermedad autoinmune en el departamento del Huila 2018-2021	26
4	Procedencia de los pacientes con enfermedad autoinmune en Huila 2018-2021	26
5	Seguridad social de los pacientes con enfermedad autoinmune en Huila 2018-2021	27
6	Enfermedades autoinmunes en menores de 15 años en Huila 2018-2021	28
7	Distribución por género de los pacientes con enfermedad autoinmune en Huila 2018-2021	29
8	Severidad de la enfermedad autoinmune en menores de 15 años en Huila 2018-2021	30
9	Métodos diagnósticos de SARS-CoV2 en menores de 15 años en Huila 2020-2021	31
10	Grupos etarios de los pacientes con diagnóstico de SARS-CoV2 en Huila 2020-2021	31
11	Sexo de los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de SARS-CoV2 en Huila 2020-2021	32
12	Incidencia de SARS-CoV2 en el departamento del Huila 2018-2021	33
13	Procedencia de los pacientes menores de 15 años con SARS-CoV2 en Huila 2020-2021	33
14	Seguridad social de los pacientes con diagnóstico de SARS-CoV2 en Huila 2020-2021	34
15	Estado final de la infección por SARS-CoV2 en Huila 2020-2021 por grupos etarios	35
16	Tendencia de la tasa de incidencia de enfermedad autoinmune en menores de 15 años en Huila 2018-2021	36
17	Tendencia de la tasa de aparición de LES en los menores de 15 años en Huila 2018-2021	36
18	Tendencia de la tasa de aparición de AIJ en los menores de 15 años en Huila 2018-2021	37
19	Tendencia de la tasa de aparición de PTI en menores de 15 años en Huila 2018-2021	37
20	Tendencia de la tasa de aparición de AHA en los menores de 15 años en Huila 2018-2021	38
21	Tendencia de la tasa de aparición de vasculitis en los menores de 15 años en Huila 2018-2021	38
22	Tendencia de la tasa de incidencia de SARS-CoV2 en los menores de 15 años en Huila 2020-2021	39
23	Positividad de las pruebas para SARS-CoV2 en menores de 15 años en Huila 2020-2021	40
24	Positividad de las pruebas para SARS-CoV2 según tipo de prueba en menores de 15 años en Huila 2020-2021	41
25	Positividad de las pruebas para SARS-CoV2 según sexo en menores de 15 años en Huila 2020-2021	41
26	Positividad de las pruebas para SARS-CoV2 según grupo etario en menores de 15 años en Huila 2020-2021	42
27	Tendencia de positividad de las pruebas de SARS-CoV2 en menores de 15 años en Huila 2020-2021	43
28	Correlación entre la cantidad de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune y la incidencia de SARS-CoV2 en los menores de 15 años en el Huila entre abril de 2020 y septiembre de 2021	44

Introducción

Históricamente, las infecciones virales han tenido una relación compleja con una variedad de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), la vasculitis sistémica, la anemia hemolítica autoinmune (AHA) y la purpura trombocitopénica inmune (PTI), entre muchas otras; los virus que han desempeñado un papel en el desarrollo de estas enfermedades incluyen virus de Epstein-Barr (VEB), hepatitis C, hepatitis B, Zika, Parvovirus B19, Herpesvirus, Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Citomegalovirus y Enterovirus, entre otros (1). Aunque la etiología de las enfermedades autoinmunes es multifactorial y aún siguen sin conocerse los procesos exactos que llevan a su desarrollo (2), con el inicio de la pandemia por COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019) también ha venido desarrollándose evidencia de que de la misma forma que otros virus, SARS-CoV2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) es capaz de desencadenar autoinmunidad, principalmente a través del mecanismo de mimetismo molecular, en el que debido a las similitudes estructurales de algunas proteínas virales con péptidos tisulares del huésped, se activan células T o B autorreactivas (3,4) y se generan altos niveles de autoanticuerpos, citoquinas y otros marcadores de inflamación, con el daño tisular secundario (5,6).

Para empezar a discutir la problemática que representan las enfermedades autoinmunes, primero se debe aludir a que la mayoría de los datos epidemiológicos sobre estos trastornos provienen del mundo desarrollado y de encuestas realizadas en adultos, por lo que los datos en población pediátrica no son del todo conocidos; sin embargo, los estudios realizados en Europa, Asia y África sugieren que la artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática más común en niños (8) y que se presenta con una incidencia de 1,6 a 23 casos por cada 100.000 (9). En Colombia el Centro de Estudios de Enfermedades Autoinmunes (CREA) (10) informa una prevalencia de enfermedades autoinmunes del 5% y una incidencia de 1 a 20 por cada 100.000 habitantes, basado en estudios realizados en adultos (11,12); así que los datos en la población pediátrica son también desconocidos en el país.

En cuanto a SARS-CoV2, las preocupaciones están dirigidas al riesgo de contraer la infección, a la rapidez con la que se propagan los contagios y a la severidad con la que se manifiesta en algunos casos; en el primer año de pandemia este virus ocasionó en el mundo alrededor de 210 millones de casos y 5 millones de muertes (41); en Colombia, 4.5 millones de contagios y 120 mil fallecimientos (13); y en el departamento del Huila, 54 mil casos y 1600 defunciones (14). En septiembre de 2021 el Instituto Nacional de Salud confirmó que los menores de 9 años representaron el 3,4% y el 2,7% del total de contagios en Colombia y Neiva respectivamente (15), similar a las estadísticas de otros países de Asia, Europa y América del Norte donde los casos pediátricos representan entre el 2–8% del total de confirmados (16). Aunque las grandes revisiones demuestren que la mayoría de pacientes pediátricos cursan asintomáticos, con una expresión leve de la enfermedad (80-90%) y con una mortalidad general menor al 0,2 % (17,18), se sabe la tasa de mortalidad por COVID-19 exhibe un patrón en forma de U asociado a la edad, esto es, con una tasa alta de mortalidad observada en recién nacidos y lactantes y una tasa baja evidente entre los 3 y los 10 años de edad, la cual vuela a ascender de manera creciente hasta los 20 años de edad, para igualarse con la mortalidad en los primeros 3 años de vida, la cual está alrededor de 0.1 por 100.000 habitantes en países como Estados Unidos, Reino Unido y España en los dos extremos de la U (19).

Además de lo anterior, otro dato que se suma a la problemática de esta población, es que existe evidencia de que en los países latinos existe un riesgo tres veces mayor de contraer COVID-19 y el doble de riesgo de morir por esta causa que la población general (20), estas diferencias quizás se deban a la mayor densidad de personas en las viviendas y vecindarios, lo que disminuye la probabilidad del distanciamiento social, a los hogares multigeneracionales en los que conviven ancianos con sus nietos y bisnietos, a los empleos informales en los que no se puede sostener el teletrabajo, a las dificultades económicas de las familias de latinos y muy probablemente, a factores relacionados con la raza que aún no han sido identificados; de la misma manera, en Estados Unidos se determinó que la esperanza de vida al nacer en relación con la pandemia disminuyó 2,1 años para los afroamericanos y 3,05 años para los latinoamericanos, en comparación con una reducción de 0,68 años para los blancos. (21)

Del mismo modo, las enfermedades autoinmunes implican una alta carga económica, psicosocial y en materia de salud pública, que afectan el adecuado funcionamiento y desarrollo del niño, la familia y la sociedad. En primer lugar, varios estudios han investigado acerca de la carga socioeconómica de las enfermedades autoinmunes (22–27), evidenciando no solamente los significativos costos directos relacionados con la enfermedad, es decir, aquellos implicados con la atención médica y la farmacoterapia, sino también, los costos indirectos concernientes, es decir, aquellos gastos fuera de los relacionados con el sistema de salud en los que incurre la familia, por ejemplo, los medicamentos sin receta, el transporte y el apoyo doméstico, entre otros (28). En estados Unidos por ejemplo, un estudio realizado en adultos con LES demostró que los costos directos anuales aproximados por paciente fueron 12373 dólares en los casos leves, 22559 dólares en aquellos moderados y 39261 dólares en enfermedad grave durante el primer año del diagnóstico (29), de la misma forma, en otro estudio que analizó las bases de datos de compañías privadas de salud en Estados Unidos, se demostró que en artritis reumatoide los costos anuales directos por paciente estuvieron cerca de 5117 dólares y los indirectos alrededor de 2319 dólares; (30) esto demuestra la alta carga económica que representan estas entidades para el sistema de salud, especialmente en un país en vía de desarrollo y sin considerar los gastos indirectos a los que adicionalmente deben acudir las familias de áreas rurales distantes, de bajos recursos económicos, de menor nivel educativo o de comunidades étnicas menos favorecidas en el territorio nacional.

En segundo lugar, se encuentra el peso emocional relacionado con los trastornos autoinmunes; por ejemplo, los pacientes con AIJ experimentan síntomas de depresión y ansiedad similares a los de otras enfermedades crónicas en la infancia y en tasas más altas que las que se encuentran en niños sanos, estos pacientes tienen una peor calidad de vida, y algunas pruebas señalan que los síntomas de depresión y ansiedad tienen un mayor impacto en la calidad de vida de estos sujetos que otras características de la enfermedad, como el recuento de articulaciones comprometidas; además los familiares de los niños con enfermedad autoinmune también experimentan altos índices de ansiedad y depresión (31), lo cual afecta aún más las relaciones interfamiliares y el manejo de la enfermedad.

Como tercer punto, debido a su naturaleza crónica e incapacitante, los niños diagnosticados con una enfermedad autoinmune podrían experimentar desventajas tanto físicas como

sociales en comparación con otros niños, primero porque deben enfrentar el estrés agudo de la enfermedad y segundo, por tener que soportar la angustia crónica relacionada con los regímenes de tratamiento, las visitas frecuentes al médico y las hospitalizaciones. Como resultado de estos eventos es muy probable otro grave problema relacionado con las enfermedades crónicas, el ausentismo escolar; un estudio demostró que aproximadamente el 50% de los niños con enfermedades crónicas se ausentan de la escuela en una cantidad significativa de tiempo, a menudo por períodos largos que los llevan a repetir el año escolar o a requerir programas de educación especial (33). Por ejemplo en Egipto se demostró que cerca del 70% de los niños con AIJ habían faltado durante 3 semanas o más a la escuela durante el último año académico, que estos niños habían tenido un promedio de 25 días de ausencia a clases y que casi la mitad de ellos aquejaban mal funcionamiento escolar, en este trabajo se evidenció que los síntomas depresivos, la actividad de la enfermedad y la vivienda en área rural fueron predictores de ausentismo y mal funcionamiento escolar (34).

En cuarto lugar, junto con los problemas de asistencia, la actividad de la enfermedad y las formas agresivas de tratamiento podrían conducir adicionalmente, a problemas de rendimiento escolar en los niños con enfermedad autoinmune, además existe evidencia de que los pacientes con enfermedades crónicas calificaron más bajo su rendimiento escolar en comparación con los niños sin estos padecimientos (35).

En quinto lugar, las enfermedades autoinmunes representan una considerable morbilidad e importante mortalidad, por ejemplo, en Reino Unido estas entidades representaron la sexta o séptima causa básica de muerte entre las mujeres de todos los grupos de edad menores de 75 años entre 1993 y 2003 (22) y en Estados Unidos la octava causa principal de muerte en el grupo de edad de 15 a 24 años (36), adicionalmente, estas enfermedades se relacionan con una menor expectativa de vida, por ejemplo en Brasil se demostró que la edad media de muerte de los pacientes con LES fue de 35,77 años y que las principales causas de mortalidad en esta población fueron la insuficiencia renal, las enfermedades del sistema circulatorio, la neumonía y la septicemia (37); de igual modo, en LES de inicio juvenil la mortalidad está alrededor del 11% y la edad media al momento de fallecer está alrededor de los 11 años (5-15 años) (38), demostrando que esta es una condición severa y potencialmente fatal en la infancia; en otro un estudio realizado en los Ángeles, California, entre 1999 y 2008, se seleccionaron veinticuatro enfermedades autoinmunes de acuerdo a

los códigos de diagnóstico CIE-10 y se revisaron los fallecimientos en intervalos de 3 años, el estudio demostró que la tasa de mortalidad por enfermedad autoinmune aumentó con el grupo etario y que durante el periodo de estudio presentó una disminución gradual del 5 % al 33 % en todos los grupos de edad analizados, excepto en los niños menores de 5 años, en quienes aumentó en un 6,06%, esto llevó a la conclusión de que a pesar de la fuerte disminución en las tasas de mortalidad durante el periodo de estudio, las enfermedades autoinmunes continuaban siendo una de las principales causas de muerte entre los niños más pequeños (39).

Para terminar, debe añadirse que a la par con la mejora en las oportunidades de atención médica de estos pacientes y con la evolución de las terapias utilizadas para el manejo de estos trastornos en las últimas décadas, como lo son, el desarrollo de los fármacos biológicos e inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen a citocinas inflamatorias, células inmunitarias y cinasas intracelulares (40), se espera un aumento en la supervivencia de los niños con enfermedades autoinmunes.

Es entonces como la realización de esta investigación, se justifica en atención a las condiciones de susceptibilidad de la población del Huila a la infección por SARS-CoV2, donde aún existe una cobertura insuficiente de acueducto (73%) y alcantarillado (63%), un bajo acceso a la educación media (40%), un alto porcentaje de población rural (40%), una gran cantidad de población perteneciente al régimen subsidiado (70%) (41) y una baja cobertura del servicio de reumatología pediátrica en la región.

1. Referente teórico

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) inició en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y se extendió por todo el mundo hasta ser declarada oficialmente pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud) el 11 de marzo de 2020 (42). Esta enfermedad es causada por una cepa del coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que se denominó SARS-CoV-2 en honor al SARS-CoV que causó la epidemia de SARS en 2002 (43).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los coronavirus, que son virus esféricos, envueltos, con un genoma de ARN monocatenario (ssRNA), posee en su superficie glicoproteínas en espiga denominadas proteína S, que le confieren la estructura similar a una corona característica; a través del dominio de unión de la proteína S, el virus puede ligarse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula huésped e invadir la célula (44).

La mayoría de veces, los huéspedes infectados por SARS-CoV-2 presentan síntomas similares a los de la gripe, como fiebre, síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta y secreción nasal), dolor de cabeza y malestar general; la dificultad respiratoria ocurre en casos severos y algunos pacientes pueden desarrollar choque séptico y disfunción multiorgánica (45).

Como tal, el COVID-19 puede ser una enfermedad sistémica que afecta múltiples órganos a través de lesiones inmunomediadas y en su patogenia se han descrito procesos similares a los que ocurren en las enfermedades autoinmunes, como son la participación del sistema inmune innato mediante la sobreactivación de monocitos, macrófagos, mastocitos y neutrófilos y el aumento de la proporción de células asesinas naturales (NK); la contribución del sistema inmune adaptativo a través de la disminución del número de células T, la

aparición de subconjuntos de células B alterados, y la desregulación de células T y células B; la elevada producción de citoquinas y quimiocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, CXCL10, CCL2); la generación de autoanticuerpos (ANA, APL, anticoagulante lúpico, crioaglutininas, anticuerpos anti-Ro/SSA, anticuerpos anti-Caspr2, anticuerpos anti GD1b, anticuerpos anti-MOG); y otras condiciones descritas en medio de la infección tales como la hemólisis inmunomediada, la disminución del recuento de glóbulos blancos, el síndrome de tormenta de citoquinas, el síndrome de activación de macrófagos, el estado procoagulante, el aumento de los niveles de DAMP (patrones moleculares asociados a daño) y el mimetismo molecular (6); estos eventos atrajeron la atención sobre el papel de la terapia inmunorreguladora en el tratamiento del COVID-19 y sugirieron que las vías implicadas en la patogenia de este virus podrían conducir al desarrollo de autoinmunidad en los sujetos expuestos a la infección.

Una enfermedad se define como autoinmune si la lesión tisular es causada por una respuesta adaptativa al autoantígeno (46), la cual puede ser desencadenada por factores genéticos, hormonales y ambientales que llevan a un estado de hiperestimulación; entre los factores ambientales asociados con el desarrollo de autoinmunidad se han estudiado ampliamente virus como Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros ya anotados (47). Igualmente, desde el surgimiento del nuevo SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 (48), varios países de Europa, Asia y América informaron sobre manifestaciones autoinmunes de la enfermedad (49–55) tales como: artritis (56,57), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAA) (58,59), vasculitis (60–63), linfocitosis hemofagocítica (LHH) (64,65), púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y anemia hemolítica autoinmune (AHA) (52), lesiones cutáneas (66,67), manifestaciones neurológicas (68,69) y renales (70), lupus eritematoso sistémico (LES) (71,72), miositis (73) y SIMS-TAC (74). El SIMS-TAC es una forma particular de autoinmunidad caracterizada por un estado agudo y severo de inflamación que se diagnostica por datos clínicos, por laboratorio y por la evidencia de la infección por SARS-CoV-2 o contacto con pacientes infectados (75); los sujetos afectados generalmente exhiben pruebas de infección aguda negativas y anticuerpos positivos, sugiriendo de la misma forma que otros virus, un estado mediado por respuestas inmunes adquiridas (16).

Como se describió, cada vez hay más pruebas de que la infección por SARS-CoV-2 está vinculada al desarrollo de fenómenos autoinmunes en los sujetos infectados, sin embargo, aún queda mucho por esclarecer en cuanto a los mecanismos exactos que llevan a estos eventos, donde además es probable la participación de múltiples factores que aún están sin identificar.

2. Objetivos

2.1 General:

Correlacionar el número de pruebas positivas de SARS-CoV-2 con la cantidad de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune en pacientes pediátricos del Huila, entre marzo de 2020 y septiembre de 2021.

2.2. Específicos:

- Realizar una caracterización sociodemográfica de los menores de 15 años con diagnóstico nuevo de enfermedad autoinmune en Huila de septiembre de 2018 a septiembre de 2021
- Realizar una caracterización sociodemográfica de los menores de 15 años con prueba positiva para SARS-CoV2 en Huila de marzo de 2020 a septiembre de 2021
- Determinar la tendencia de la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedades autoinmunes en menores de 15 años en Huila de septiembre de 2018 a septiembre de 2021
- Determinar la tendencia de la tasa de incidencia de SARS-CoV2 en menores de 15 años en Huila de marzo de 2020 a septiembre de 2021.
- Determinar la tendencia del porcentaje de positividad mensual de las pruebas para SARS-CoV2 en Huila de marzo de 2020 a septiembre de 2021
- Correlacionar la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune y la tasa de incidencia de SARS-CoV2 en los pacientes pediátricos menores de 15 años de Huila de marzo de 2020 a septiembre de 2021.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional y longitudinal; retrospectivo según la planificación en la toma de datos, analítico de acuerdo al número de variables de interés, con nivel de investigación relacional y diseño ecológico.

3.2 Hipótesis

La hipótesis alterna de este trabajo plantea que existe una correlación entre el número mensual de pruebas positivas de SARS-CoV-2 y la cantidad mensual de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune en los pacientes pediátricos del Huila de marzo de 2020 a septiembre de 2021.

3.3 Población y muestra

La población de interés fue la población pediátrica del Huila menor de 15 años, la cual para el momento del estudio estaba constituida por 250 mil individuos (76,77). La población de estudio fue conformada por los pacientes menores de 15 años con diagnóstico nuevo de enfermedad autoinmune en el departamento durante un periodo de 36 meses y por los sujetos menores de 15 años a quienes se les realizó una prueba de SARS-CoV2 en el Huila durante los primeros 18 meses de inicio de la pandemia.

Bajo el supuesto de que Huila –debido a su ubicación, organización y capacidad de ejecución– concentraba en las tres instituciones de salud participantes, casi todos los diagnósticos nuevos de reumatología pediátrica sin necesidad de remisión, se utilizaron tasas poblacionales departamentales del grupo etario menor de 15 años, según el censo nacional de población y vivienda 2018 este grupo representaba el 25,23% de la población total del departamento y para entonces estaba constituido por alrededor de 250 mil niños (76,77).

3.4 Criterios de inclusión

Infección por SARS-CoV2:

~Sujetos menores de 15 años del departamento del Huila quienes tuvieron un resultado positivo en una de las pruebas de diagnóstico de SARS-CoV2 (detección de antígeno por inmunoensayo cromatográfico o técnica de reacción en cadena de polimerasa) entre marzo de 2020 y septiembre de 2021.

~Caso múltiple: Sujetos con un segundo resultado positivo en una de las pruebas después de 90 días de un primer examen positivo (reinfección)

Enfermedad autoinmune:

~Pacientes menores de 15 años del departamento del Huila con diagnóstico nuevo de enfermedad autoinmune (cualquiera de los 23 códigos CIE-10 especificados), realizado por un especialista en reumatología pediátrica, entre septiembre de 2018 y septiembre de 2021

~Diagnóstico múltiple: Si un individuo presentó más de un diagnóstico de enfermedad autoinmune en el periodo de estudio se contaron todos sus diagnósticos como nuevos casos.

3.5 Criterios de exclusión

Infección por SARS-CoV2:

~Sujetos con un segundo resultado positivo en una de las pruebas para SARS-CoV2 detectado en los primeros 90 días después de una infección previa.

Enfermedad autoinmune:

~Pacientes con historias clínicas duplicadas, es decir, aquellos individuos que fueron atendidos con el mismo diagnóstico en más de uno centro de referencia incluidos en el estudio.

3.6 Técnicas e instrumentos de recolección de la información

La recolección de los datos estuvo a cargo del investigador principal; para obtener la información sobre las pruebas de SARS-CoV2 practicadas, los casos positivos detectados y la cantidad de diagnósticos de enfermedad autoinmune realizados en los menores de 15 años del departamento del Huila, se utilizó un instrumento de recolección en el que se incluyó información sobre la fecha del diagnóstico del evento y sobre las variables cualitativas y cuantitativas de interés; el mismo cuestionario se aplicó para las tres variables de interés. Los casos se contabilizaron y se distribuyeron en 36 periodos para el análisis, los cuales correspondieron a los 36 meses del estudio; inicialmente, los datos se introdujeron en bases de datos de Excel y posteriormente fueron trasladados a otro programa para el análisis de la información.

3.7 Fuente de información

-Base de datos del trabajo denominado “Incidencia de enfermedades autoinmunes en niños antes y después del inicio del brote de SARS-CoV2 en tres centros hospitalarios de la región Surcolombiana”, de donde se obtuvo información de los sujetos menores de 15 años con diagnóstico nuevo de enfermedad autoinmune durante el periodo de estudio.

-Base de datos del laboratorio de salud pública del Huila e Instituto nacional de Salud (78) donde se adquirió la información del número de pruebas de SARS-CoV2 realizadas y de los casos de infección confirmados en menores de 15 años en el período de estudio.

-Bases de datos DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística) (77) para cálculo de las tasas de incidencia.

3.8 Análisis de la información

Los datos se procesaron en el software estadístico IBM SPSS Statistics 22 licencia Standard por la Universidad de Caldas.

Inicialmente se realizó una descripción sociodemográfica de los casos estudiados, para lo cual se llevó a cabo el análisis de la variable cuantitativa edad y de las variables cualitativas mes del diagnóstico, municipio y área procedencia, sexo, tipo de seguridad social y estrato

socioeconómico del paciente; también se obtuvieron datos de severidad y estado final tras el evento, es decir, recuperación o fallecimiento, después de la infección por SARS-CoV2 o de la enfermedad autoinmune y finalmente, se incluyó la variable nombre de la entidad, para clasificar el tipo de enfermedad autoinmune de este grupo. Para la edad se analizaron los descriptivos media, desviación estándar, mínimo y máximo y para las variables cualitativas se utilizaron valores absolutos y porcentajes y se realizaron diagramas circulares y de barras para graficar los resultados más relevantes, además se calcularon las tasas de incidencia de SARS-CoV2 y de enfermedad autoinmune por municipio y a través de la utilización del Software Tableau free trial se graficaron las incidencias para el departamento durante el periodo de estudio.

Seguidamente, se calcularon tasas mensuales de ocurrencia de los eventos pruebas positivas de SARS-CoV2 e incidencia de enfermedad autoinmune, utilizando como denominador común la población pediátrica menor de 15 años del departamento, también se calculó el porcentaje de positividad mensual de las pruebas de SARS-CoV2 utilizando como denominador el número de pruebas realizadas en el mismo periodo; los eventos se distribuyeron en 36 periodos de análisis para el caso de las enfermedades autoinmunes y 18 periodos de análisis para las pruebas positivas de SARS-CoV2 y porcentaje de positividad; esta diferencia en los periodos de análisis de los dos eventos, se debe a la necesidad de analizar gráficamente las variaciones de la incidencia de las enfermedades autoinmunes antes de la pandemia y durante la misma, los primeros 18 meses corresponden al periodo previo a la llegada del virus al departamento y los últimos 18 meses, al periodo después del primer caso detectado en el Huila para analizar esta variación.

Consecutivamente, se efectuó un análisis gráfico de la tendencia de las tasas de incidencia de SARS-CoV2 e incidencia de las enfermedades autoinmunes estudiadas, así como del porcentaje de positividad de las pruebas para SARS-CoV2 en los menores de 15 años del departamento del Huila; para ello se realizaron gráficos de líneas y se analizaron las curvas obtenidas para cada grupo durante el periodo de estudio; adicionalmente, para la tasa de incidencia de enfermedades autoinmunes, que fue el evento con la mayor cantidad de periodos de análisis, se aplicaron ensayos de suavización de curva utilizando medias móviles de amplitud 3 y 6 y modelo de Holt para visualizar mejor la tendencia.

Finalmente, se aplicó el estadístico de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables correspondientes a las tasas de incidencia tenían distribución normal y se efectuó el modelo de correlación de Pearson entre la tasa de detección de SARS-CoV2 y la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune en los menores de 15 años del departamento del Huila entre marzo de 2020 y septiembre de 2021, también se ejecutaron gráficos de líneas para presentar la tendencia de los eventos en el tiempo.

3.9 Consideraciones éticas

La investigación fue avalada por el comité de ética de la Universidad de Caldas en acta de aprobación número 017 de 2021 y se llevó a cabo siguiendo las pautas fundamentales para la investigación en humanos y aplicando los principios de la ética médica de beneficencia, no-maleficencia y justicia.

Teniendo en cuenta que se trata de un trabajo retrospectivo, basado en una fuente de información secundaria, donde solo se utilizaron datos poblacionales, no se reveló la identificación de los pacientes, y en el cual no se practicó ninguna intervención, se clasifica en la categoría de riesgo A “investigación sin riesgo”, según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, refiriéndose a “Aquellas investigaciones que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio”. El investigador principal se comprometió con el uso adecuado de los datos a través de la firma de un acuerdo de confidencialidad con las instituciones participantes y estas derogaron al investigador de la obtención del consentimiento informado, según el artículo 16, Resolución 8430 de 1993.

4. Resultados

Caracterización sociodemográfica

Enfermedad autoinmune

Utilizando veintitrés códigos diagnósticos del manual CIE-10 de las enfermedades autoinmunes más frecuentes en pediatría, se encontró que entre septiembre de 2018 y septiembre de 2021 en el departamento del Huila se diagnosticaron 94 nuevos casos de enfermedad autoinmune en niños menores de 15 años. Entre los sujetos estudiados se halló que 58,5% fueron de sexo femenino (n=55) (Fig. 1) y que sus edades estuvieron comprendidas entre 1 mes y 14,9 años ($X= 8,3$ años; $DE= 4,9$ años), correspondiendo la mayoría al quinquenio de 10 a 14 años (47,9%), seguida de los grupos 0 a 4 años (33%) y 5 a 9 años (19,1%) (Fig. 2).

Figura 1. Sexo de los pacientes con enfermedades autoinmunes en Huila 2018-2021

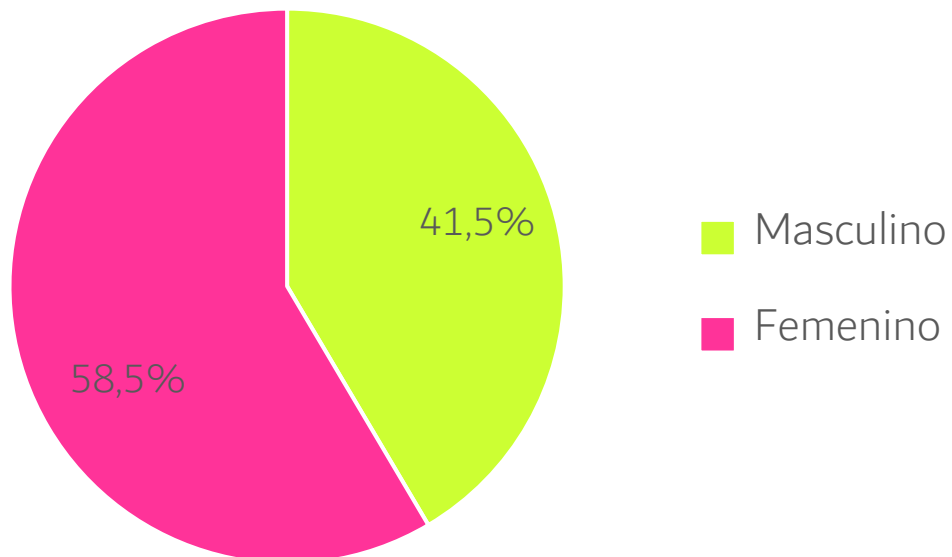
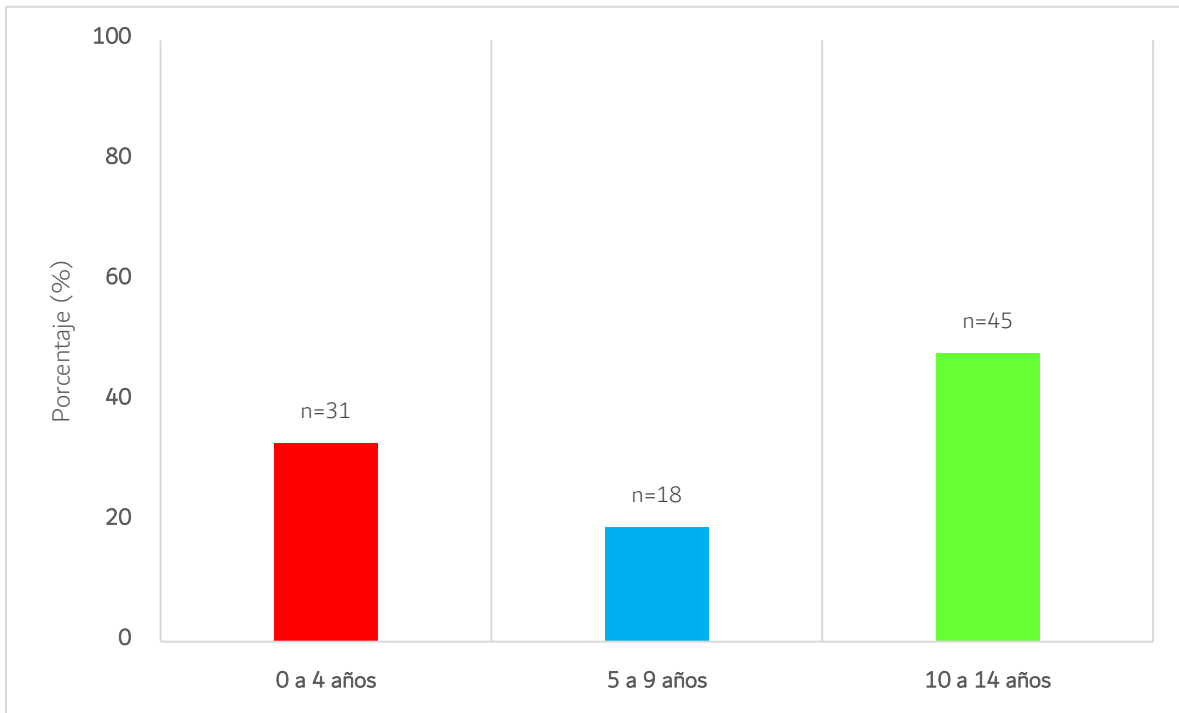


Figura 2. Grupo etario de los pacientes con enfermedades autoinmunes en Huila 2018-2021



La mayoría de pacientes fueron procedentes del municipio de Neiva (47,9%), donde la incidencia de las enfermedades autoinmunes seleccionadas durante el periodo del estudio fue de 49,9 casos por 100 mil habitantes; sin embargo, las incidencias más altas reportadas fueron en los municipios de Yaguará (108,04 x 100 mil), Hobo (94,07 x 100 mil) y Elías (89,68 x 100 mil) (Fig. 3); cerca del 80% de los pacientes residían en la zona urbana (n=75) (Fig. 4) y 68,1% de los individuos pertenecían al régimen subsidiado (n=64) (Fig. 5).

Figura 3. Incidencia de enfermedades autoinmunes en el departamento del Huila 2018-2021

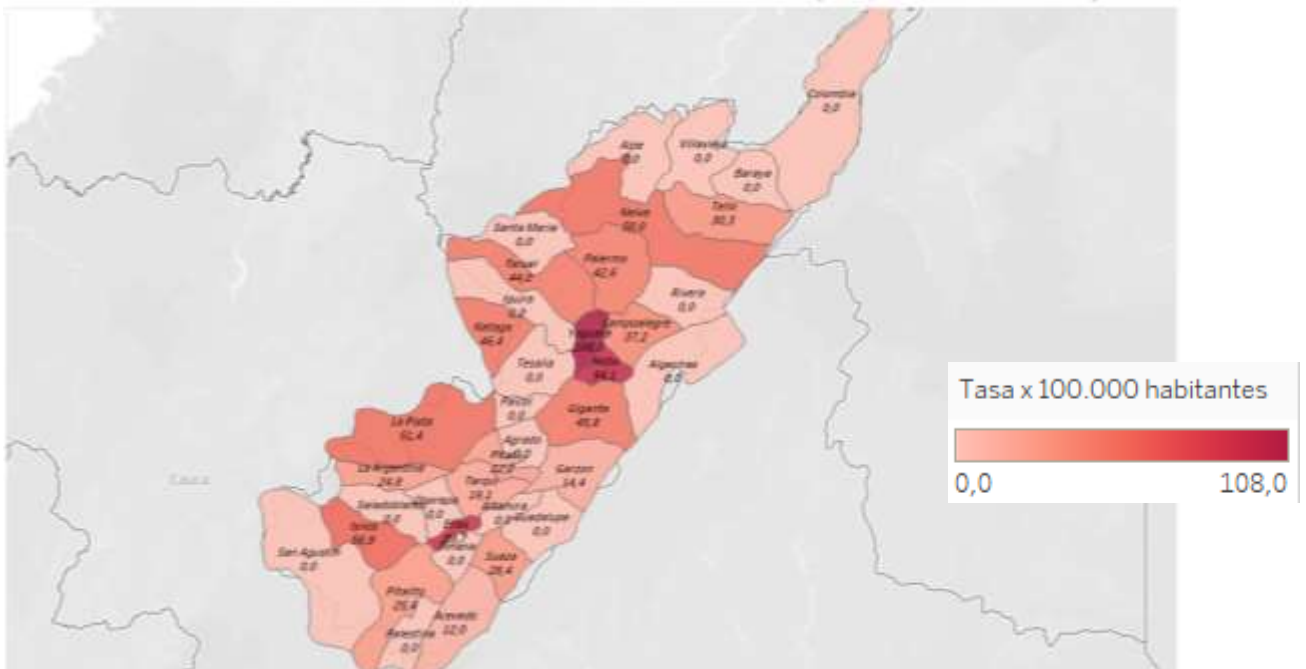


Figura 4. Procedencia de los pacientes con enfermedades autoinmunes en Huila 2018-2021

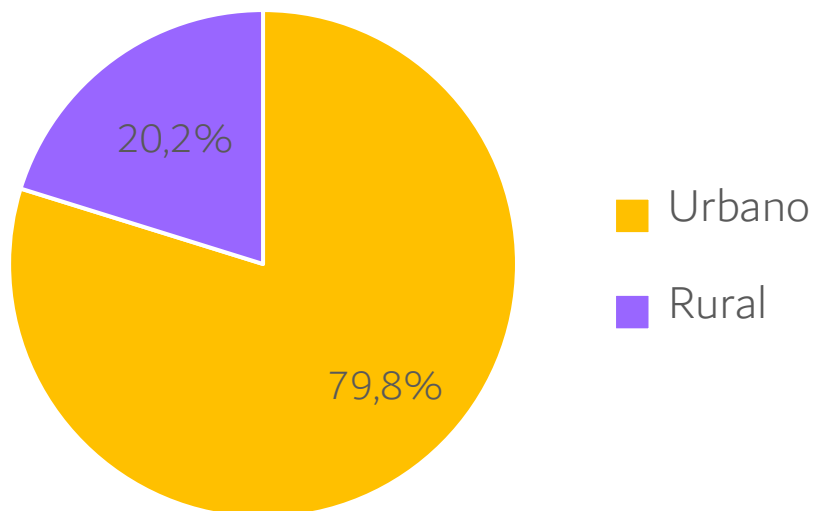
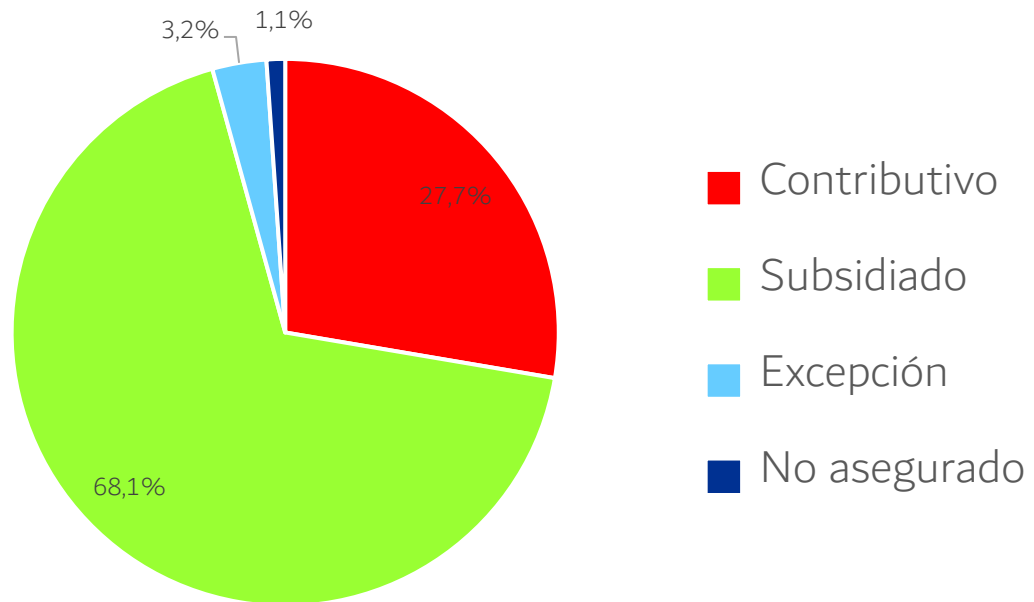


Figura 5. Seguridad social de los pacientes con enfermedades autoinmunes en Huila 2018-2021

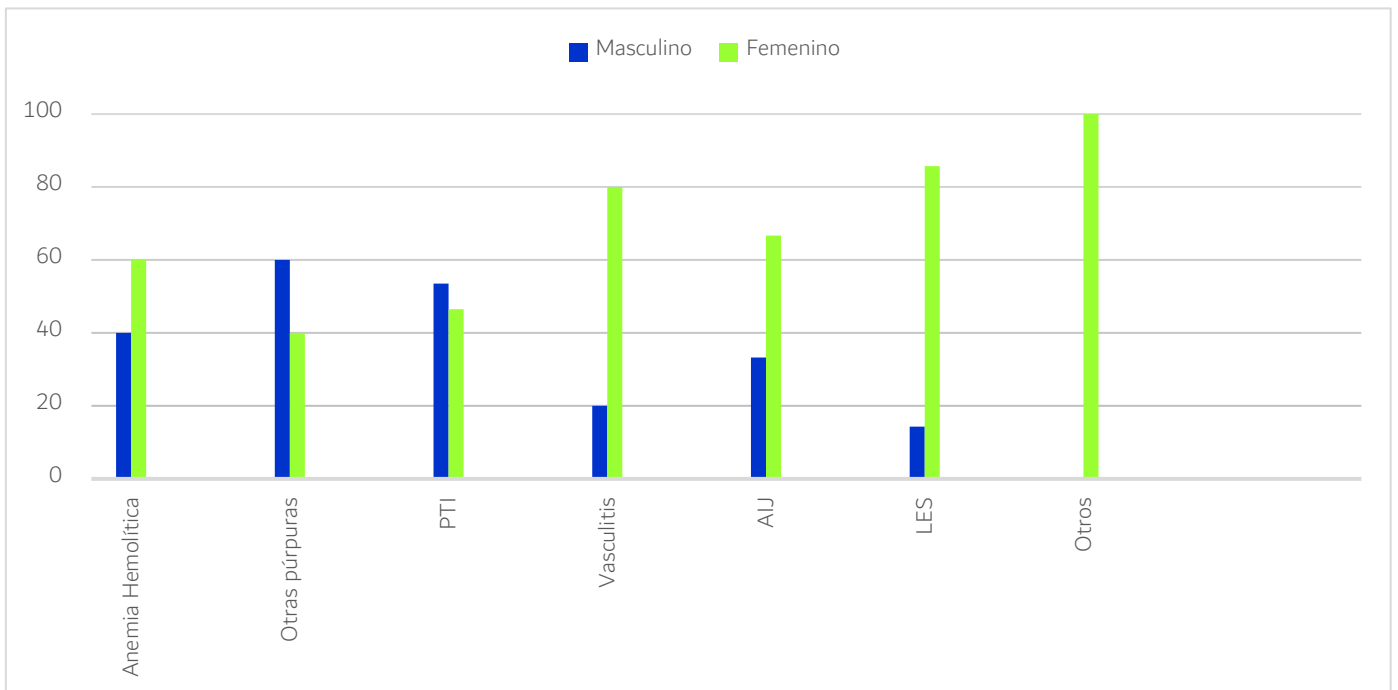


Los diagnósticos más frecuentemente encontrados fueron púrpura trombocitopénica idiopática 45,7% (n=43), artritis reumatoide Juvenil 16% (n=15) y lupus Eritematoso Sistémico 14,9% (n=14) (Fig. 6); la mayoría de los casos fueron más frecuentes en mujeres, como anemia hemolítica (60% vs 40%), vasculitis (80 vs 20%), artritis reumatoide juvenil (66,7% vs 33,3%) y lupus eritematoso sistémico (85,7% vs 14,3%), sin embargo, PTI (46,5% vs 53,5%) y otras purpuras (40% vs 60%) fueron más frecuentes en varones (Fig. 7).

Figura 6. Enfermedades autoinmunes en menores de 15 años en Huila 2018-2021

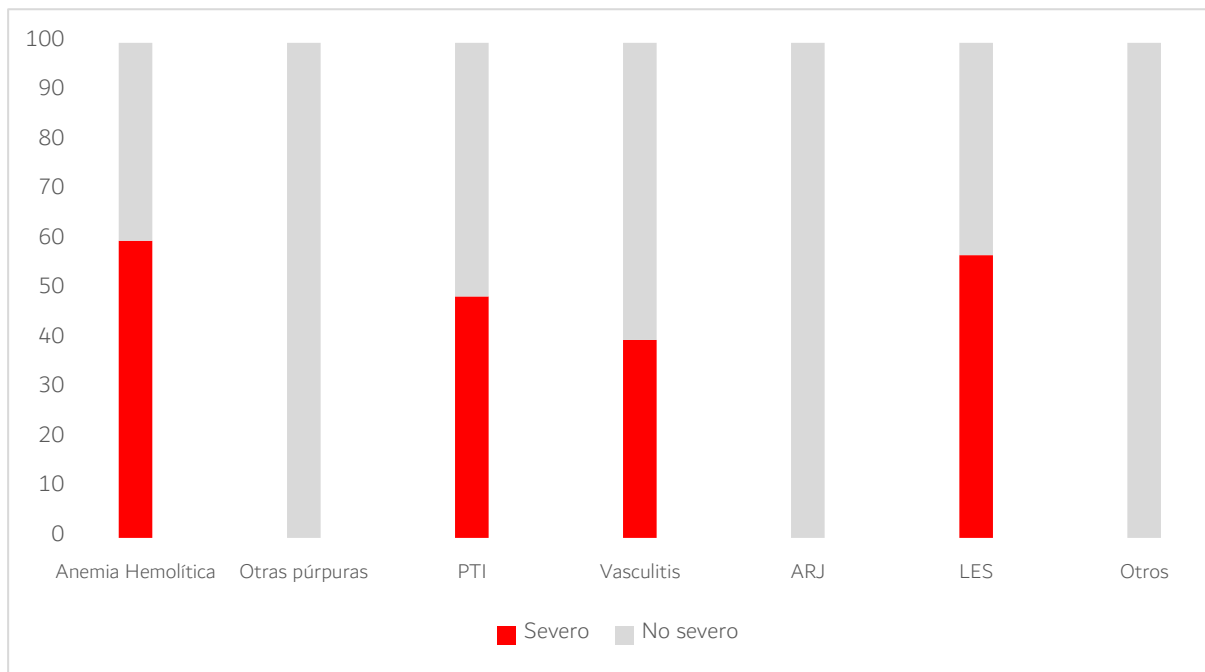


Figura 7. Distribución por género de los pacientes con enfermedades autoinmunes en Huila 2018-2021



Un tercio de los individuos debutó con formas severas de la enfermedad (36.2%); las patologías en que más se identificaron casos de severidad fueron anemia hemolítica autoinmune (60 vs 40%) y Lupus eritematoso sistémico (57,1% vs 42,9%), además una considerable proporción de casos de PTI (48,8% vs 51,2%) y vasculitis (40% vs 60%) también cursaron con gravedad (Fig. 8); finalmente, un paciente falleció durante el debut (1.1%) con un cuadro severo de vasculitis.

Figura 8. Severidad de las enfermedades autoinmunes en menores de 15 años en Huila 2018-2021



Infección por SARS-CoV2

En septiembre de 2021, a 18 meses del inicio de la pandemia, en el Huila se habían diagnosticado 4303 casos de SARS-CoV2 en menores de 15 años; 74,4% de los diagnósticos fueron realizados mediante PCR y 25,6% a través de la prueba de antígeno (Fig. 9). La edad media al diagnóstico fue de 7,9 años, con edades que oscilaron entre 0,1 y 14 años (DS= 4,5 años), la mayoría de pacientes pertenecieron al grupo de 10 a 14 años (44,2%), seguido de los grupos 5 a 9 años (28,6%) y 0 a 4 años (27,2%) (Fig. 10); la distribución por sexo fue similar en la población (masculino 50,6%, femenino 49,4%) (Fig. 11).

Figura 9. Métodos diagnósticos de SARS-CoV2 en menores de 15 años en Huila 2020-2021

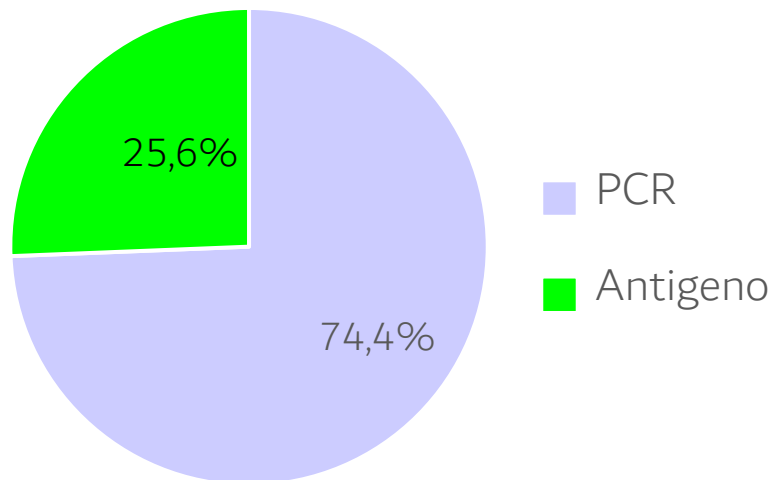


Figura 10. Grupos etarios de los pacientes con diagnóstico de SARS-CoV2 en Huila 2020-2021

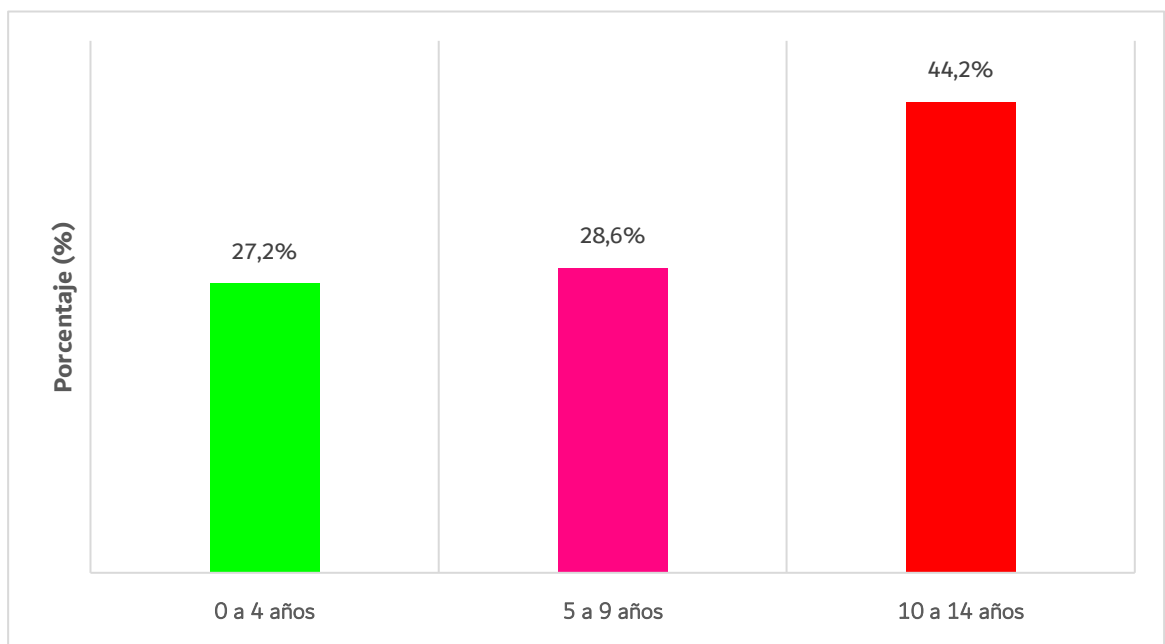
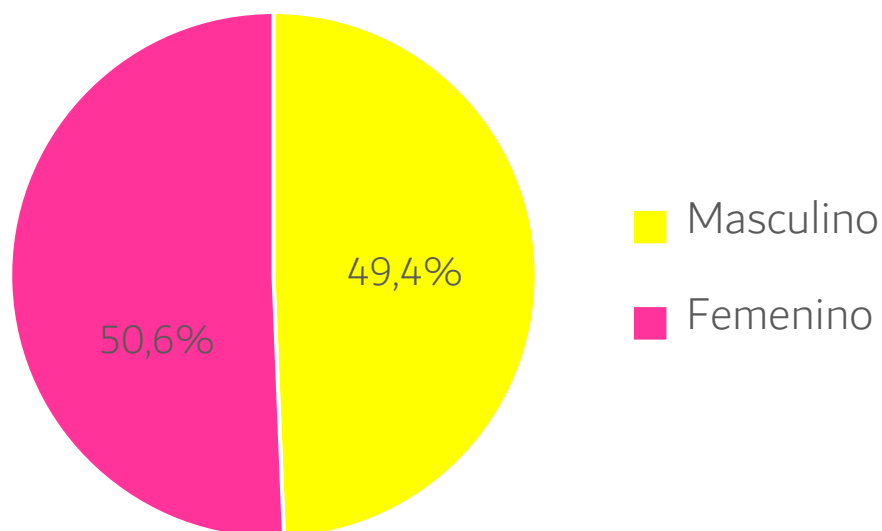


Figura 11. Sexo de los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de SARS-CoV2 en Huila 2020-2021



La mayor incidencia de casos SARS-CoV2 fue reportada en Neiva (3080,8 x100 mil), seguida de los municipios de Teruel (1363,8 x 100 mil), Algeciras (1342,3 x 100 mil), Palermo (1206 x 100 mil), Rivera (1160,8 x 100 mil) y San Agustín (1152,2 x 100 mil) (Fig.12); casi todos los sujetos procedían del área urbana (90,9%) (Fig.13) y la mayoría pertenecían a los regímenes de salud contributivo (59,8%) y subsidiado (26,4%) (Fig. 14).

Figura 12. Incidencia de SARS-CoV2 en el departamento del Huila 2018-2021

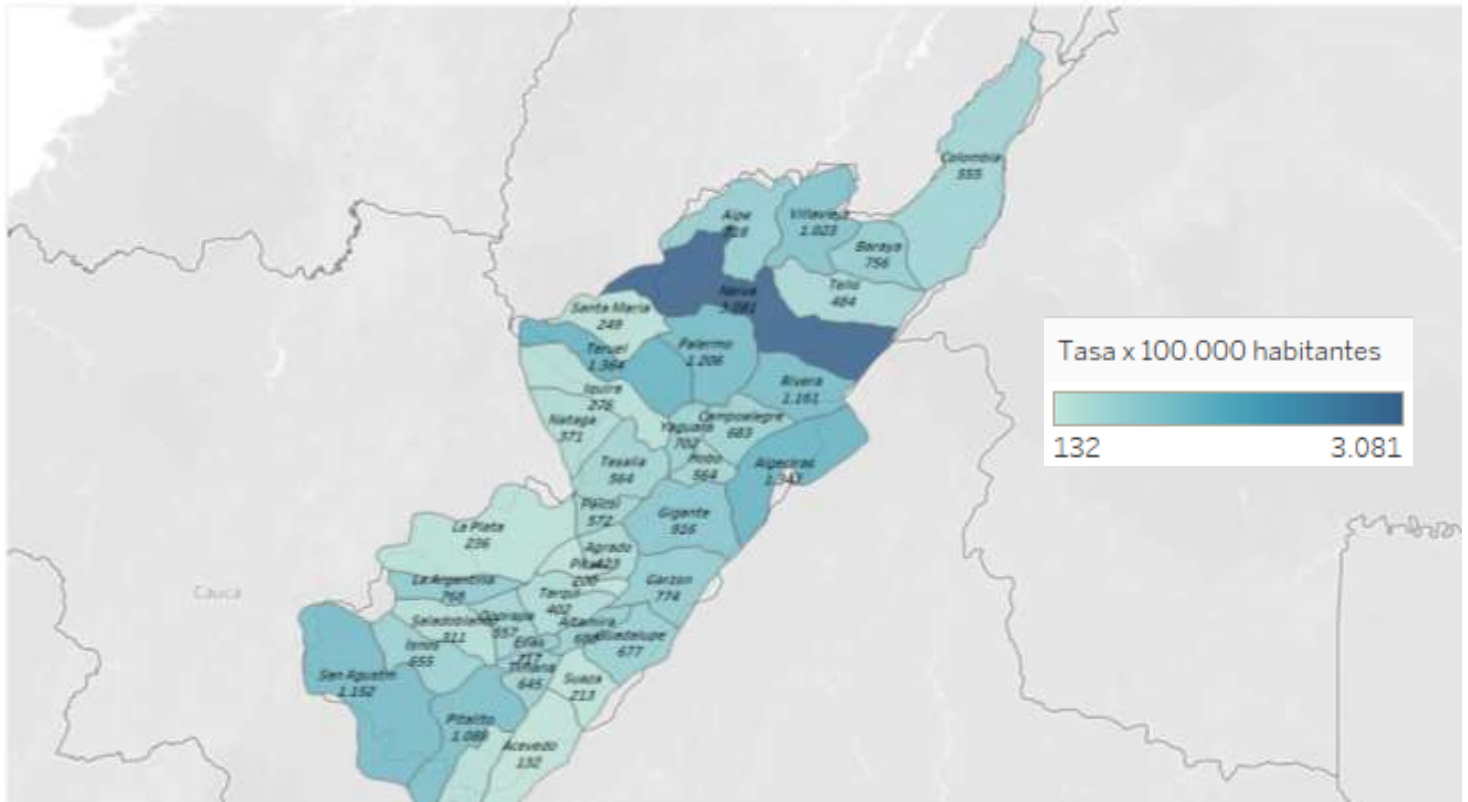


Figura 13. Procedencia de los pacientes menores de 15 años con SARS-CoV2 en Huila 2020-2021

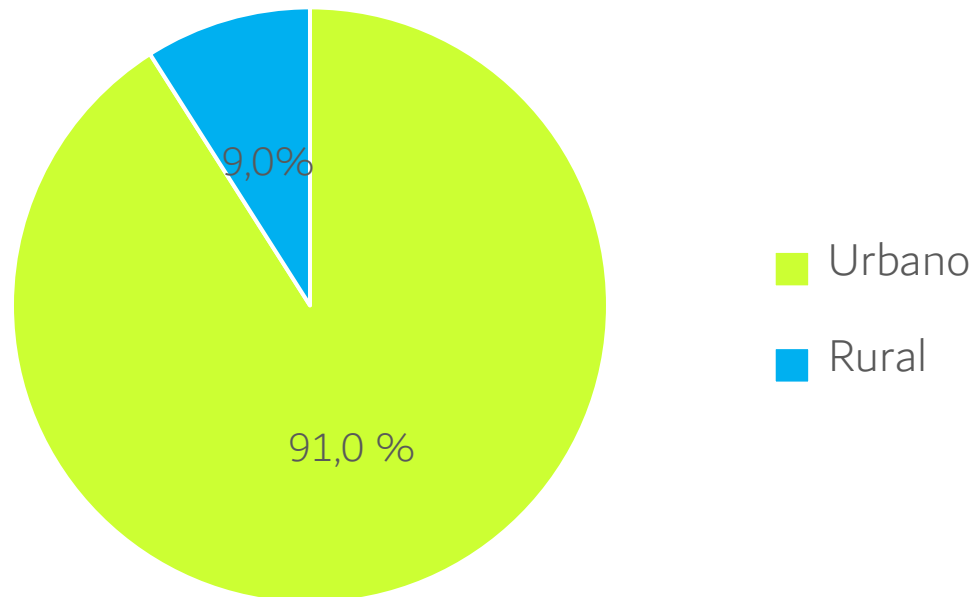
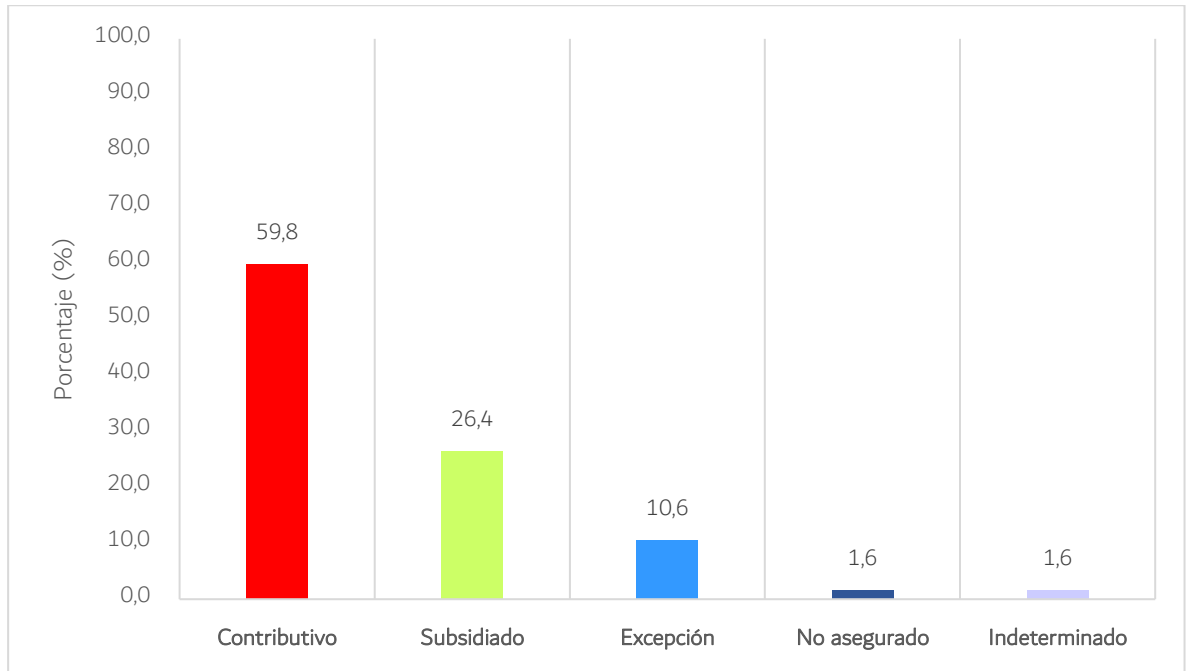
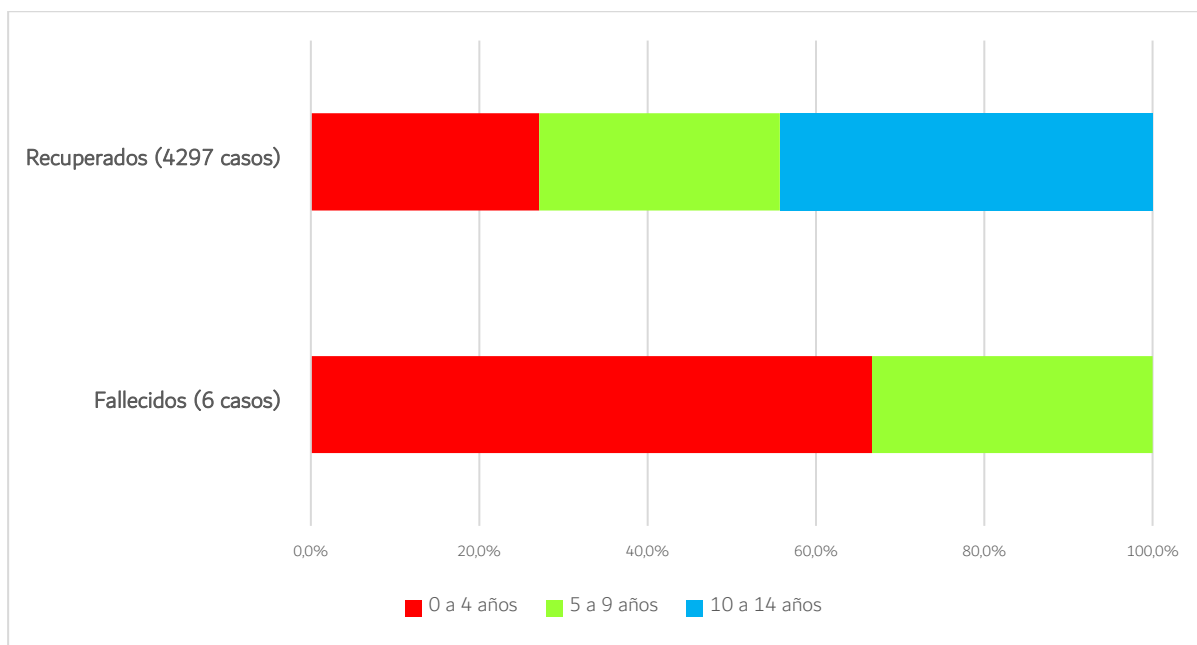


Figura 14. Seguridad social de los pacientes con diagnóstico de SARS-CoV2 en Huila 2020-2021



En cuanto a la severidad de la infección, se evidenció que casi todos los casos fueron formas leves de la enfermedad (99,9%), la mayoría de sujetos se recuperaron de la infección (99,9%) y los casos graves, que corresponden a los 6 pacientes que fallecieron (0,1%) pertenecían a los grupos etarios 0 a 4 años (66,7%) y 5 a 9 años (33,3%) (Fig.15).

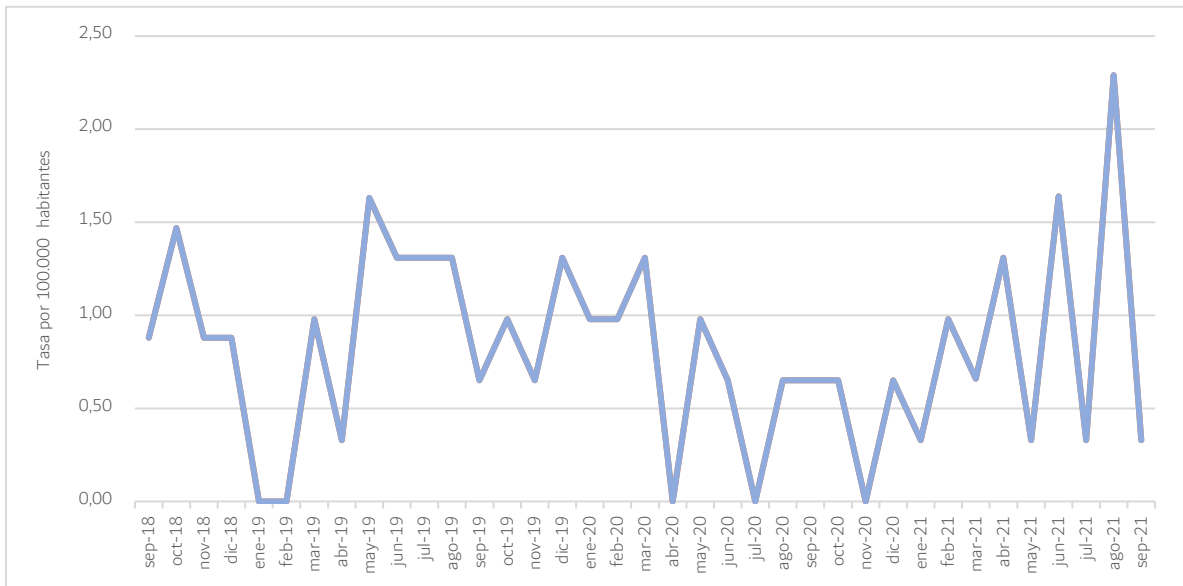
Figura 15. Estado final de la infección por SARS-CoV2 en Huila 2020-2021 por grupos etarios



Tendencia de la tasa de diagnósticos de enfermedades autoinmunes

La incidencia de las enfermedades autoinmunes estudiadas en los menores de 15 años en el departamento del Huila fue analizada en un periodo de 36 meses, de septiembre de 2018 a septiembre de 2021, evidenciando que la tasa de incidencia mensual promedio fue de 0,81 casos x 100.000 de habitantes, con valores que estuvieron entre 0 y 2,29 casos durante el periodo de estudio (DS=0,53 casos por 100.000 habitantes); no se observó una línea clara de tendencia, sin embargo, en el último año se evidenció un claro ascenso bimensual de los casos diagnosticados hasta el mayor valor de la incidencia, que fue en agosto de 2021 con una tasa de 2,29 casos por cada 100.000 habitantes. Las tasas más altas reportadas fueron en octubre de 2018 (1,47 casos por cada 1000.000 de habitantes), mayo de 2019 (1,63 casos por cada 100.000 habitantes), junio de 2021 (1,64 casos por cada 100.000 de habitantes) y agosto de 2021 (2,29 casos por cada 100.000 de habitantes) (Fig.16); los ensayos de suavización de curva utilizando medias móviles de amplitud 3 y 6 y modelo de Holt, demostraron que la tendencia de la tasa de las enfermedades autoinmunes estudiadas, no tuvo capacidad de predicción durante el periodo de estudio.

Figura 16. Tendencia de la tasa de incidencia de enfermedades autoinmunes en menores de 15 años en Huila 2018-2021



Las tasas más altas reportadas durante el periodo de estudio fueron para PTI (1.30 casos por 100.000 habitantes en diciembre de 2019), LES (0.88 casos por 100.000 habitantes en octubre de 2018), AIJ (0.65 casos por 100.000 habitantes en junio de 2019) y vasculitis (0.65 casos por 100.000 habitantes en agosto de 2021) (Fig. 17-21).

Figura 17. Tendencia de la tasa de aparición de LES en los menores de 15 años en Huila 2018-2021

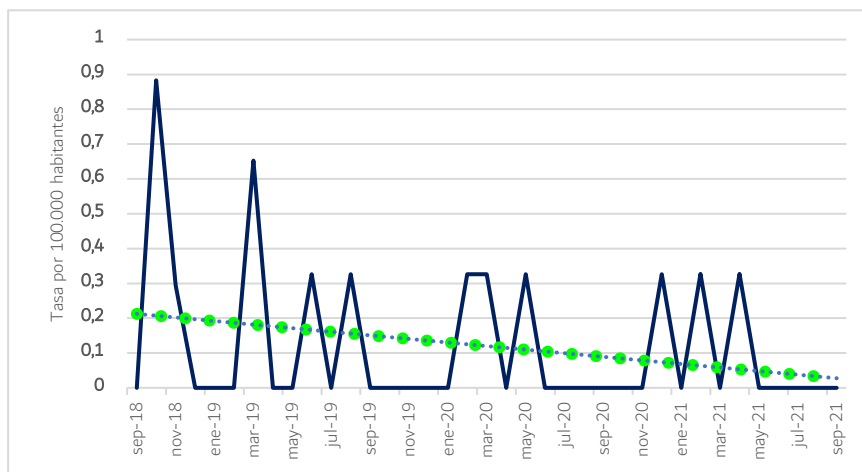


Figura 18. Tendencia de la tasa de aparición de AIJ en los menores de 15 años en Huila 2018-2021

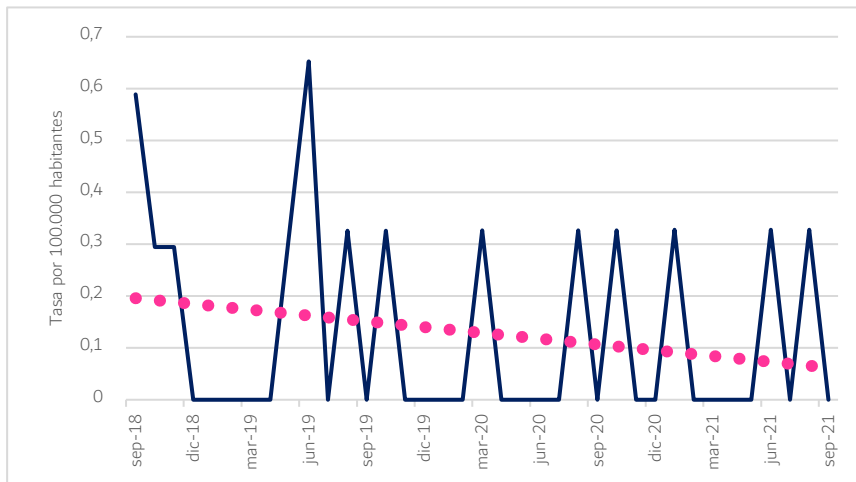


Figura 19. Tendencia de la tasa de aparición de PTI en menores de 15 años en Huila 2018-2021

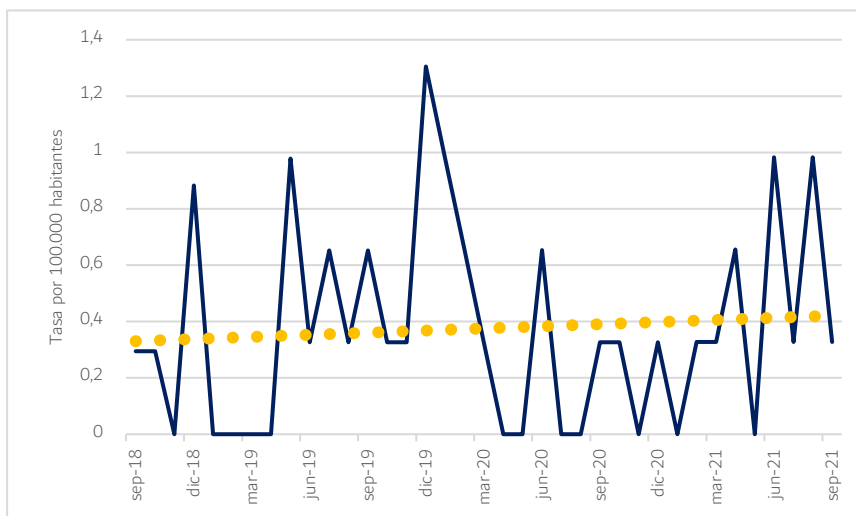


Figura 20. Tendencia de la tasa de aparición de AHA en los menores de 15 años en Huila 2018-2021

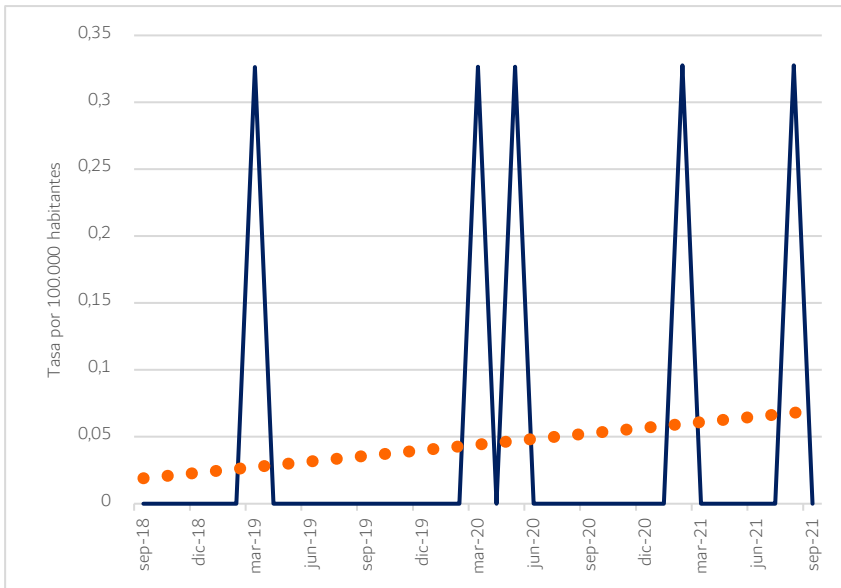
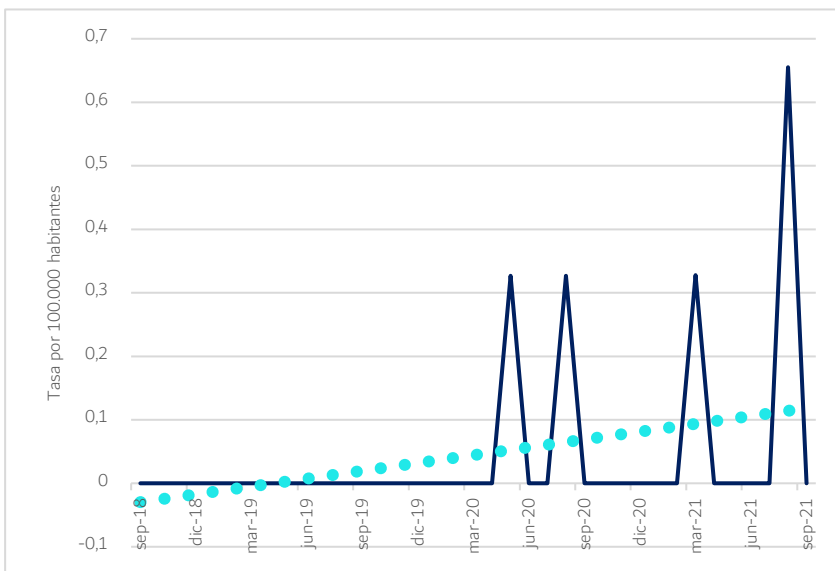


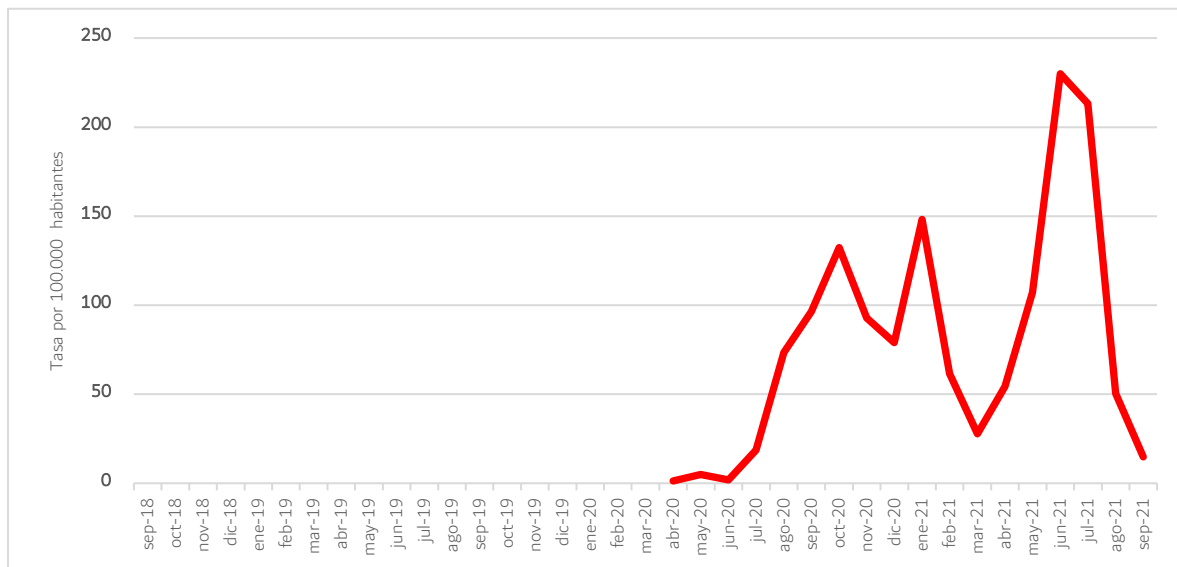
Figura 21. Tendencia de la tasa de aparición de vasculitis en los menores de 15 años en Huila 2018-2021



Tendencia de la tasa de incidencia de SARS-CoV2

La tasa de incidencia de diagnósticos de SARS-CoV2 en menores de 15 años en el Huila fue analizada en un periodo de 18 meses desde abril de 2020 hasta septiembre de 2021, evidenciando una tasa promedio mensual de 78,22 casos por 100.000 habitantes, una tasa mínima de 1,31 y máxima de 229,96 casos por 100.000 de habitantes (DS=68,29 casos por 100.000 de habitantes); durante el periodo de estudio se evidenciaron 4 picos de incidencia en octubre de 2020 (132,26 casos por 100.000 de habitantes), enero de 2021 (148,07 casos por 100.000 de habitantes), junio 2021 (229,96 casos por 100.000 de habitantes) y julio 2021 (213,26 casos por 100.000 de habitantes) (Fig. 22).

Figura 22. Tendencia de la tasa de incidencia de SARS-CoV2 en los menores de 15 años en Huila 2020-2021



Tendencia del porcentaje de positividad de las pruebas para SARS-CoV2

Durante el tiempo de estudio comprendido entre abril de 2020 y septiembre de 2021, en el departamento del Huila se realizaron 30142 pruebas de SARS-CoV2 en menores de 15 años, estas se analizaron en su mayoría a través de PCR (64,4%), y en segunda instancia mediante prueba de antígeno (35,6%). Las pruebas se realizaron de forma similar en hombres (52,1%) y en mujeres (47,7%), y se practicaron a la edad promedio de 6,9 años

(0,1 y 14,9 años; DS=4,63 años); la mayoría fueron aplicadas el quinquenio de 0 a 4 años (38,8%), seguida de los grupos 10 a 14 años (32,7%) y 5 a 9 años (28,7%).

El porcentaje de positividad general durante el periodo de estudio fue del 15,1% (Fig. 23) y este fue mayor con la prueba de PCR (19,8% vs 80,2%) que en con la prueba de antígeno (6,7% vs 93,3%) (Fig. 24). La positividad fue similar en hombres (14,7%) y en mujeres (15,6%) (Fig. 25) y fue más alta en el quinquenio de 10 a 14 años (20,5%), que en los grupos 5 a 9 años (15%) y 0 a 4 años (10,7%) (Fig. 26).

Figura 23. Positividad de las pruebas SARS-CoV2 en menores de 15 años en Huila 2020-2021

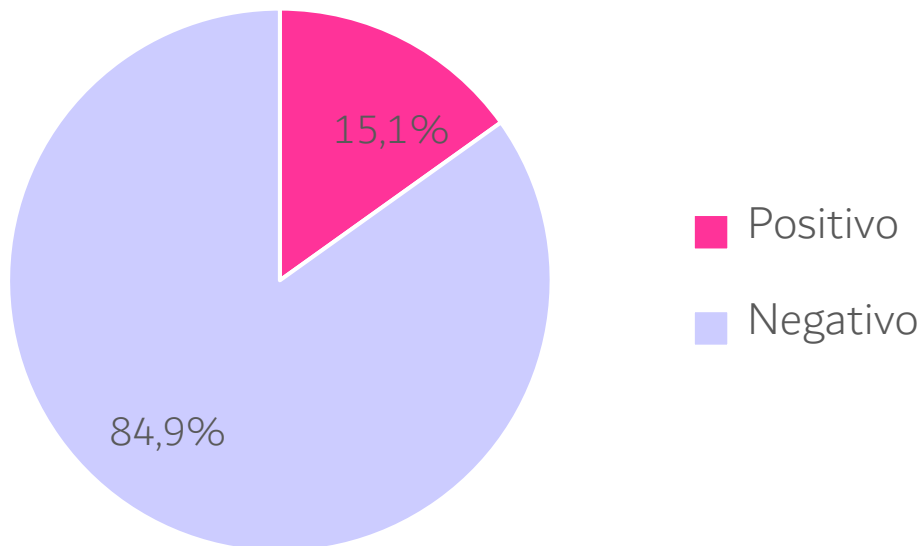


Figura 24. Positividad de las pruebas para SARS-CoV2 por tipo de prueba en menores de 15 años en Huila 2020-2021

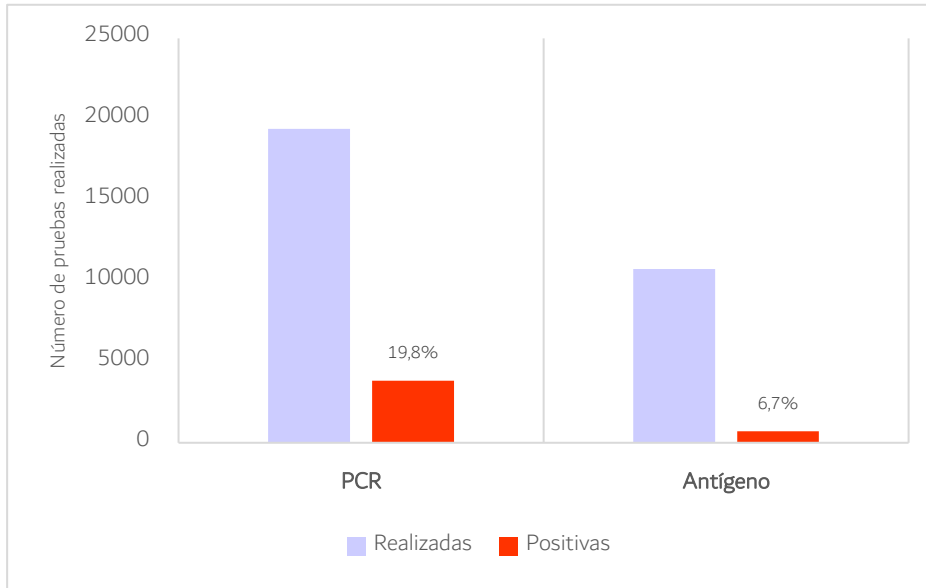


Figura 25. Positividad de las pruebas para SARS-CoV2 según sexo en menores de 15 años en Huila 2020-2021

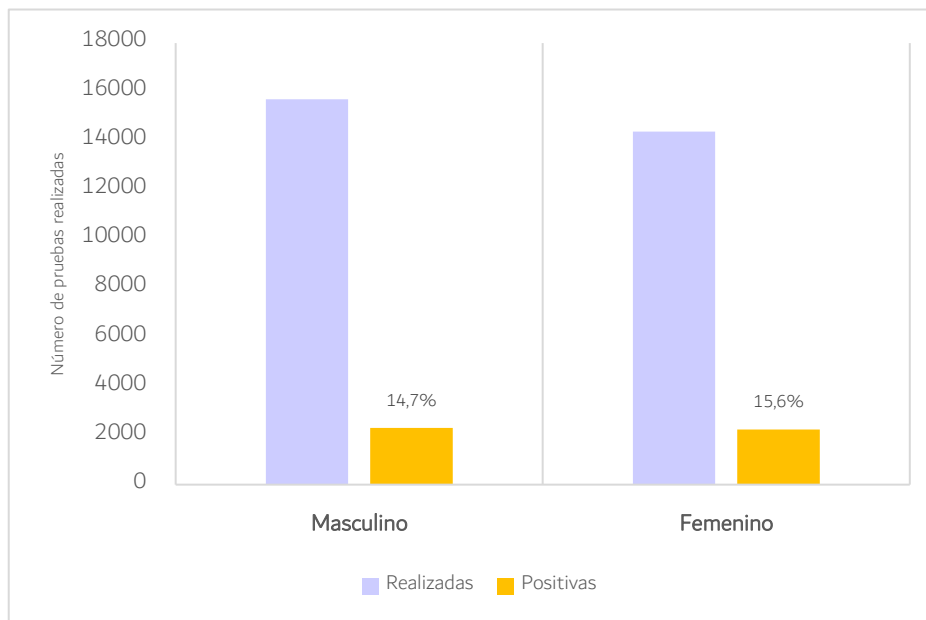
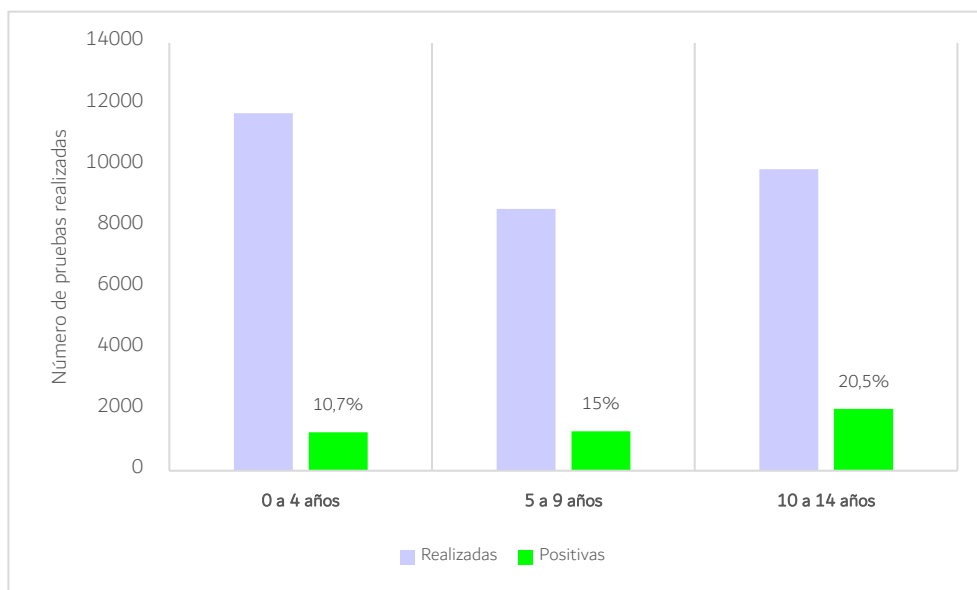
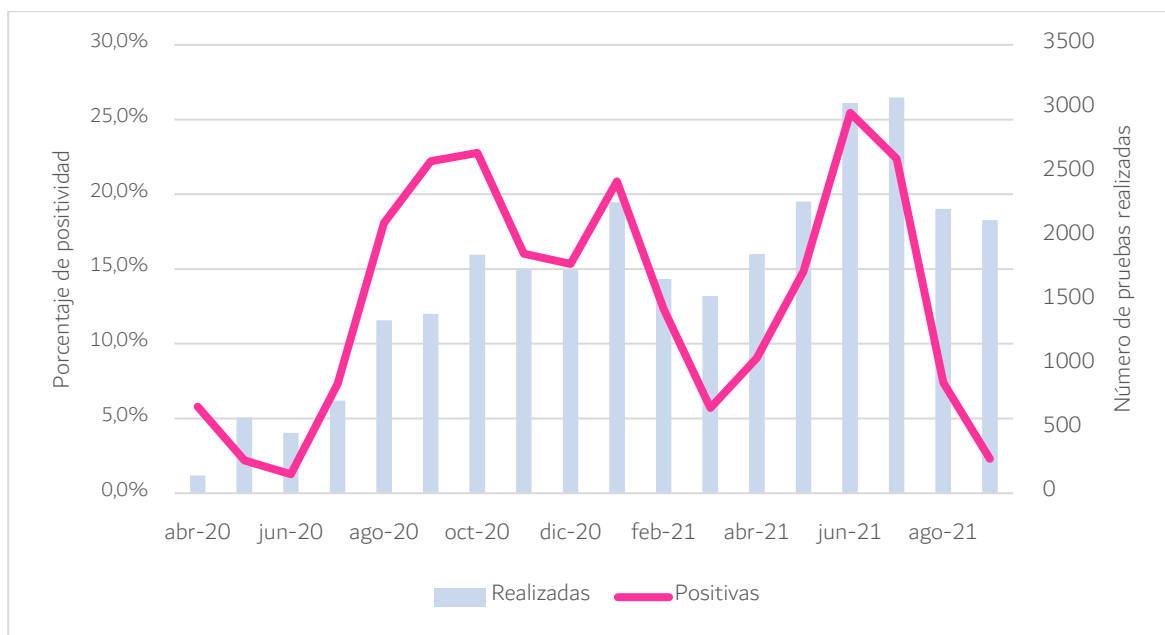


Figura 26. Positividad de las pruebas para SARS-CoV2 según grupo etario en menores de 15 años en Huila 2020-2021



La tendencia de positividad mensual de las pruebas de SARS-CoV2 fue analizada durante 18 meses, se evidenció un porcentaje de positividad mensual promedio de 12,8%, con valores mensuales que estuvieron entre 1,3% y 25,5% (DS= 7.98%) (Fig. 27). No se obtuvo una clara tendencia con significancia estadística.

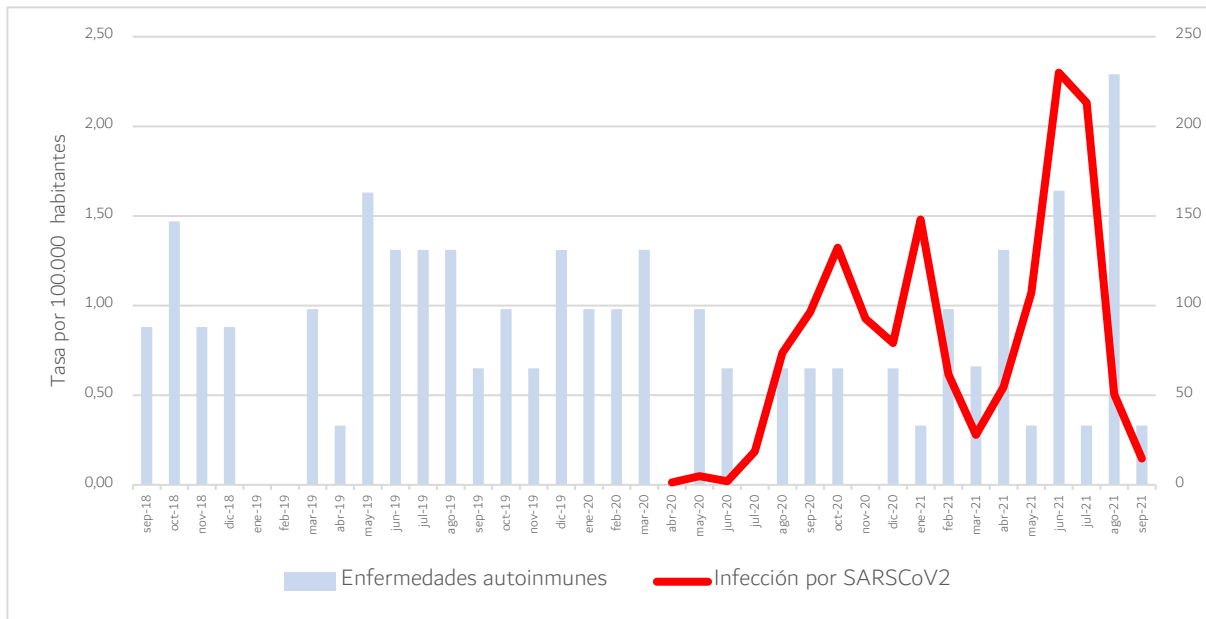
Figura 27. Tendencia de positividad de las pruebas de SARS-CoV2 en menores de 15 años en Huila 2020-2021



Correlación entre la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune y la tasa de incidencia de SARS-CoV2

Se realizó un análisis de correlación entre la tasa mensual de diagnósticos nuevos de las enfermedades autoinmunes y la tasa de incidencia mensual de casos de SARS-CoV2 en los menores de 15 años en el Huila entre marzo de 2020 y septiembre de 2021, es decir, durante los 18 meses en los que hubo concurrencia de los dos fenómenos; la tasa mensual de SARS-CoV2 se comportó como una variable normal ($p=0,200$) y la tasa mensual de diagnóstico nuevo de enfermedades autoinmunes no cumplió con el requisito ($p=0,005$); no se evidenció ninguna correlación entre las variables mencionadas ($p= 0,634$) (Fig. 28).

Figura 28. Correlación entre la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedades autoinmunes y la tasa de incidencia de SARS-CoV2 en los menores de 15 años en el Huila entre abril de 2020 y septiembre de 2021



5. Discusión

Este proyecto se desarrolló con el objetivo de describir las características sociodemográficas y la tendencia de las tasas de aparición de los eventos: enfermedad autoinmune e infección por SARS-CoV2 en los menores de 15 años del departamento del Huila, así como aclarar la posible correlación temporal entre los diagnósticos estudiados según varias hipótesis publicadas al respecto.

En relación a las enfermedades autoinmunes, el estudio demostró que las más frecuentemente diagnósticas en los menores de 15 años del departamento fueron en orden de frecuencia púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide Juvenil y lupus eritematoso sistémico; en varias publicaciones la AIJ fue la entidad reumatológica más frecuente en niños, sin embargo, estos trabajos no incluyeron PTI (79,80).

Las incidencias reportadas para estas patologías están entre 1-6,4 casos/100.000 niños para PTI (81), entre 1,6-23 casos/100000 niños para AIJ (9) y entre 0,3-0,9 casos/100000 niños para LES (82), lo que demuestra que las tasas de incidencia puede ser muy variables dependiendo de las población y la etnia estudiadas. En Huila, por ejemplo, durante el periodo comprendido entre septiembre de 2018 y septiembre de 2021, la tasa de diagnósticos nuevos de PTI fue de 14,08 casos x 100000 menores de 15 años, de AIJ fue de 4,91 casos por 100000 menores de 15 años y de LES fue de 4,58 casos x 100000 menores de 15 años.

En esta población las enfermedades autoinmunes descritas fueron más frecuentes en mujeres, lo que concuerda con las teorías que sugieren que las variaciones fisiológicas, los cromosomas sexuales y los cambios hormonales aumentan la frecuencia de estos trastornos en el sexo femenino (83,84). De modo contrario, se identificó que PTI fue más común en varones y este hallazgo coincide con la serie de casos de niños con PTI del registro del Intercontinental Childhood ITP Study Group, que incluyó más de 2000 niños de 3 meses a 16 años, este trabajo demostró que la relación hombre/mujer es alta en los lactantes, y que va disminuyendo a medida que aumenta la edad, siendo una entidad más frecuente en las mujeres durante la adolescencia y la adultez temprana (85).

La mayoría de los trastornos autoinmunes encontrados fueron diagnosticados en el grupo etario de 10 a 14 años, evento que se ajusta a la teoría de Voskuhl (84), que sugiere que los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad, el embarazo y la menopausia, podrían explicar el aumento o disminución de la aparición de enfermedades reumatológicas en ciertos grupos poblacionales como los adolescentes.

Respecto al diagnóstico de SARS-CoV2 en menores de 15 años, durante los primeros dieciocho meses de la pandemia, en el departamento del Huila se diagnosticaron 4303 casos, lo que representó aproximadamente el 8,7% del total de casos para el departamento en el mismo periodo de tiempo. (86) Algunos países también reportaron bajas frecuencias en niños al inicio de la pandemia, como China (2%) (87) y Estados Unidos (5,2%) (88), sin embargo, recientemente, la Academia Americana de Pediatría señaló que los casos pediátricos representan aproximadamente el 19% del total reportado (89), esta diferencia en la incidencia de casos podría explicarse porque la población pediátrica parece ser menos susceptible a la exposición y porque en ellos las pruebas de detección se practicaron con menos frecuencia al inicio de la pandemia, sin embargo, a medida que aumentó la disponibilidad de las pruebas, la incidencia en niños también incrementó y algunos trabajos en los que se efectuaron estudios diagnósticos en población asintomática, señalaron que actualmente la incidencia de la infección en niños es similar a la de los adultos (90).

En la población pediátrica del Huila, la edad media al diagnóstico de SARS-CoV2 fue de 7,9 años y este dato concuerda con varias publicaciones en China (7 años) (91), México (6,5 años) (92) y Australia (6,3 años) (93); en este grupo los hombres representaron el 50,6 % de los casos y este hallazgo también fue demostrado por los mismos autores (91,92).

En cuanto a la gravedad de la infección, la mayoría de sujetos cursaron con formas leves de la enfermedad (99%), igual que en un gran trabajo realizado en Estados Unidos (94), donde los casos graves representaron menos del 1% del total; estos datos demuestran una menor gravedad de la enfermedad en niños, hecho que probablemente se debe a las diferencias en la respuesta inmunitaria, a la menor predisposición a estados proinflamatorios, a la mínima cantidad de comorbilidades y a la expresión diferencial de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en niños (95), lo que podría atenuar la

entrada del virus, su replicación y las manifestaciones severas de la enfermedad en esta población.

En lo relacionado con la positividad de las pruebas para SARS-CoV2, el estudio permitió demostrar que la positividad fue mayor para PCR que para prueba de antígeno, como lo explican la mayor sensibilidad y especificidad de la primera técnica (96); que esta aumentó de modo proporcional con el grupo etario al que pertenecía el paciente, como lo evidenciaron otros autores en USA (97); y finalmente, que se relacionó temporalmente con la tasa de diagnósticos de SARS-CoV2 como también lo demostraron publicaciones en Estados Unidos (98) y en Italia (99) donde además la positividad se correlacionó con el pico de pacientes en cuidado intensivo.

Adicionalmente, existen estudios realizados en Japón (100) y en otros países como Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Italia, Bélgica, Irlanda, Sudáfrica y Colombia (101) que no solo demostraron la correlación entre la positividad y el número de infecciones confirmadas, sino que también comprobaron la asociación entre la positividad y la propagación de la enfermedad; estos aciertos llevan a proponer el análisis de la positividad como un instrumento para comprender la dinámica de la infección por SARS-CoV2 y mejorar los esfuerzos en salud pública de acuerdo a las necesidades locales.

Otro punto es, el papel de los virus como desencadenantes de autoinmunidad, este hecho empezó a evidenciarse con la variación estacional en la aparición de algunas enfermedades autoinmunes; por ejemplo, en investigaciones previas como la de Lindsley et al (102), en la que se realizó seguimiento a los sujetos con AIJ en una clínica de artritis pediátrica en Kansas durante 10 años, los investigadores demostraron una clara variación estacional en el inicio de la enfermedad, con predominio en primavera y verano y ausencia de casos en invierno, hallazgo que corresponde con los picos de enterovirus en Estados Unidos. De modo contrario, Feldman et al (103) realizaron en Canadá un estudio de seguimiento de la aparición de AIJ durante 12 años, evidenciando que la frecuencia de la enfermedad fue constante durante el tiempo del estudio, y que no se correlacionó con la incidencia de virus en las regiones estudiadas.

De la misma forma, existe evidencia de que las manifestaciones de autoinmunidad podrían surgir mucho tiempo después de la exposición al agente ambiental, esto podría explicar porque a pesar de la evidencia de la posible correlación entre SARS-CoV2 y enfermedades autoinmunes (104–108), en este trabajo quizás debido al corto tiempo del estudio, no se encontraran hallazgos con significancia estadística; por ejemplo en 1988 Pritchard et al (109), basándose en la epidemia de Influenza H2N2 de 1963, analizaron 41 sujetos con AIJ de una clínica reumatológica en Reino Unido, los distribuyeron en dos grupos, aquellos nacidos el año de la epidemia y aquellos que nacieron fuera de este tiempo y los compararon con un grupo control, evidenciaron que 14 de 41 pacientes con AIJ habían nacido en 1963, estos sujetos tenían altos valores de anticuerpos contra influenza en comparación con los otros y desarrollaron las manifestaciones de AIJ en 1977 justo después de otra epidemia de Influenza H3N2, de esta manera, sugirieron el papel de una respuesta inmune exagerada en los individuos que estuvieron sensibilizados in útero. Esto llevaría a considerar la probabilidad de aparición de trastornos autoinmunes de inicio tardío tras la larga epidemia de COVID-19.

Y aunque en Huila no se demostró un patrón de tendencia, ni de estacionalidad de los datos de autoinmunidad ni de SARS-CoV2 debido a la falta de estaciones suficientes, si se destacaron gráficamente dos eventos con significado clínico a saber; el primero consiste en que los casos de vasculitis que no habían sido diagnosticado antes de la pandemia, empezaron a registrarse justo después del inicio de la misma, con un pico máximo entre agosto y septiembre de 2021; y el segundo evento corresponde a la evidencia gráfica de que el pico más alto de autoinmunidad registrado durante los meses del estudio (agosto de 2021), se produjo justo después de la curva más elevada de SARS-CoV2 desde el inicio de la pandemia (junio de 2021); si bien este aspecto podría corresponder a casos nuevos de enfermedades autoinmunes desencadenadas por la infección, también deben considerarse otros factores que pudieran influir en este resultado, como por ejemplo, que se tratara de casos antiguos no detectados cuyos síntomas exacerbados por la infección, llevaron al primer diagnóstico de la enfermedad, o en segundo lugar, que el confinamiento llevó a una disminución en las consultas médicas al inicio de la pandemia, con una elevación posterior en el número de diagnósticos, debido a los casos acumulados.

Como punto adicional, en relación a la vasculitis asociada a SARS-CoV2, esta ha sido ampliamente descrita en pacientes de todas las edades, atendiendo al estado de inflamación, disfunción y apoptosis endotelial ocasionados por el virus (110), sin embargo, en los cinco pacientes del Huila no fue posible establecer esta asociación, debido a que solo un individuo tuvo PCR positiva para el virus, en solo dos de ellos se practicaron anticuerpos, los cuales fueron negativos y ninguno de los sujetos tuvo un nexo epidemiológico relacionado. Por otra parte, se debe aclarar que en este trabajo no se incluyeron enfermedad de Kasawaki, enfermedad similar a Kawasaki incompleta, ni MIS-C (síndrome inflamatorio multisistémico en niños) como otras formas de vasculitis debido a que estas entidades corresponden a un capítulo aparte que está siendo ampliamente estudiado en la actualidad en relación a SARS-CoV2 (111).

Finalmente, como se mencionó en el planteamiento del problema, antes de la ejecución de este trabajo, no se encontraron datos sobre enfermedades autoinmunes en niños a nivel nacional, ni local, sin embargo, su ejecución permitió recopilar y consolidar datos de la frecuencia y distribución de las enfermedades autoinmunes más frecuentes en la población pediátrica del Huila, para de esta forma, tener un mejor conocimiento y comprensión del comportamiento de estas entidades en la región. Asimismo, el departamento del Huila reúne varias de las características que se piensa, aumentan el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV2, como lo son, el tamaño de las viviendas, las zonas altamente urbanizadas, las familias numerosas y las condiciones étnicas de la población; además, en este territorio se viven varias de las circunstancias sociales relacionadas con peores resultados en enfermedades autoinmunes, como el escaso número de especialistas en reumatología en la región, la gran cantidad de población rural, las barreras de acceso a los servicios de salud y educación y la pobreza, y estas particularidades de la región hacen que independientemente de los resultados, este trabajo sea de gran impacto.

Del mismo modo, se mencionó que la carga de las enfermedades autoinmunes es un problema creciente y devastador para los niños y las familias, por eso, aunque sea de modo indirecto, trabajar en esta línea de investigación lleva de forma ineludible al objetivo de contribuir en esta causa, a través de la generación de conocimiento como la base para entender el comportamiento de estos trastornos, su relación con la actual pandemia, la

probabilidad de picos de autoinmunidad tras la infección y especialmente, para plantear acciones de promoción, prevención y diagnóstico.

Fortalezas

Este estudio se destaca por ser un trabajo sencillo, de bajo costo y de fácil aplicación, que por su naturaleza no implicó ningún riesgo para los participantes; trata de un tema de gran interés en la actualidad que sigue siendo objeto de múltiples investigaciones y que es muy relevante por tratar eventos de interés en Salud Pública; incluyó una muestra significativa de datos, que es representativa de la población estudiada; la metodología se llevó a cabo con rigor permitiendo cumplir con los objetivos de la investigación; por ser un estudio poblacional permitió investigar las características específicas de las incidencias y observar las diferencias poblacionales en relación a enfermedades autoinmunes e infección por SARS-CoV2, que serían difíciles de analizar en sujetos aislados; por el tipo de métodos utilizados, este trabajo permitió formular y contrastar una hipótesis sobre una posible correlación entre SARS-CoV2 y enfermedades autoinmunes; y sus resultados, podrían ser la base para la realización de estudios de mayor nivel epidemiológico, que evalúen el verdadero papel de esta asociación.

Limitaciones

La primera limitación encontrada está relacionada con la clasificación de las enfermedades autoinmunes, pues la bibliografía al respecto es amplia y no hay un claro consenso de categorización, sin embargo, para seleccionar los diagnósticos de trabajo, se realizó una revisión bibliográfica extensa para elegir los diagnósticos más frecuentes en pediatría y de ese modo evitar sesgos de selección utilizando la clasificación CIE-10. Otro sesgo implícito al diseño de este estudio es la falacia ecológica, debido a que por la metodología utilizada, no se pueden controlar los factores de confusión potenciales, sin embargo, estos se tuvieron en cuenta al plantear los objetivos y la metodología y al realizar las conclusiones finales del trabajo; el sesgo de agregación también es inherente a este tipo de diseño, en el cual podrían conferirse de modo erróneo características de grupo, a todos los individuos que pertenecen a él; el sesgo de información se aminoró porque se trabajó con fuentes de información confiables y bases de datos completas, además debe considerarse una posible

infraestimación de casos por aquellos pocos pacientes diagnosticados por fuera del departamento; y finalmente, por el hecho de ser un trabajo observacional y descriptivo, este trabajo se posiciona en la base de la pirámide de investigación, sin embargo, el tamaño significativo de la muestra y el diseño riguroso del estudio, permitieron llegar a resultados firmes, que son comparables con la literatura y que condujeron a conclusiones de tipo poblacional, que son el principio para estudios de mayor poder investigativo.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

Este es el primer trabajo realizado en el país en la línea de investigación sobre SARS-CoV2 y desarrollo autoinmunidad en niños y quizás sea uno de los primeros estudios con diseño ecológico, reportado en esta línea de trabajo en todo el mundo.

En la población pediátrica del Huila las enfermedades autoinmunes no son infrecuentes, siendo las más comunes PTI, AIJ y LES, las cuales se presentan predominantemente en niñas de edad escolar, excepto PTI y otras purpuras que son más frecuentes en varones.

En los niños del departamento del Huila la infección por SARS-CoV2 es predominante en escolares, quienes debutan en su mayoría con formas leves de la enfermedad.

En este trabajo no se encontró tendencia para la tasa de aparición de las enfermedades autoinmunes estudiadas, ni para la tasa de detección de SARS-CoV2 en los niños del departamento del Huila, además, debido a la duración del estudio y a la falta de estaciones suficientes, tampoco se pudo calcular estacionalidad para las variables mencionadas, sin embargo, gráficamente se evidenció que el mayor número de casos de autoinmunidad se produjo justo después del pico más alto de SARS-CoV2 en el departamento.

La positividad de las pruebas de SARS-CoV2 en la población pediátrica del Huila está alrededor del 15%, es mayor con PCR, aumenta de modo proporcional a la edad del paciente y se relaciona temporalmente con las cifras más altas de SARS-CoV2 en la región.

No se demostró correlación estadística entre la tasa de pruebas positivas de SARS-CoV-2 y la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune en los pacientes pediátricos del Huila durante los primeros dieciocho meses de la pandemia por COVID-19.

6.2 Recomendaciones

En vista de que hasta el momento no es claro si los pacientes que presentaron enfermedad autoinmune u otras manifestaciones reumatológicas durante la pandemia estaban predispuestos a estas condiciones, o si la infección desenmascaró en ellos un proceso autoinmune que había iniciado previamente, o si el virus desencadenó una autoinmunidad de nueva aparición en estos sujetos, se plantea la necesidad de seguimiento a largo plazo para determinar la cronicidad de estas manifestaciones y tener una mejor comprensión de las consecuencias inmunológicas que acompañan a la infección por SARS-CoV-2.

Adicionalmente, se sugiere continuar investigando en esta línea de trabajo, mediante la realización de estudios en otros departamentos, de carácter multicéntrico o con datos nacionales, para analizar una mayor cantidad de datos y en una mayor cantidad de periodos de análisis para mejorar el poder estadístico de los resultados y esclarecer la relación entre la infección por SARS-CoV2 y el desarrollo de autoinmunidad.

7. Referencias bibliográficas

1. Smatti M, Cyprian F, Nasrallah G, et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019 Aug 19;11(8):1-18
2. Richard-Eaglin A, Smallheer B. Immunosuppressive/Autoimmune Disorders. *Nurs Clin North Am*. 2018 Sep 1;53(3):319–34.
3. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2020;19(3):155–70.
4. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clinical Immunology*. 2020;217:1–2.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
6. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2021;33(2):155–62.
7. Gracia A, Martin E, Hernández G. New onset of autoimmune diseases following covid-19 diagnosis. *Cells*. 2021 Dec 1;10(12):1-19
8. Aggarwal A y Scott C. Global Issues in Pediatric Rheumatology. En Petty R, Laxer R, Lindsley C, et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology- ClinicalKey*. 8th ed. Elsevier; 2020: 151-156
9. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Jt Bone Spine*. 2014 Mar 1;81(2):112–7.
10. CREA (Centro de estudios de Enfermedades Autoinmunes) [Sitio web de <https://www.urosario.edu.co/>]. 29 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.urosario.edu.co/Periodico-NovaEtVetera/Nuestra-U/EI-5-de-la-poblacion-en-Colombia-sufre-de-alguna/>. Consultado septiembre 12 de 2021.

11. Palmezano J, Figueroa C, Rodríguez R, et al. Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. *Med interna México*. 2018 J;34(4):522–35.
12. Londoño J, Peláez I, Cuervo F, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD - Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(4):245–56.
13. Organización paramericana de la salud. Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - [Sitio web de www.paho.org]. 21 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-21-agosto-2021>. Consultado en septiembre 11 de 2021].
14. Gobernación del Huila - Emergencia por COVID 19. [Página web de www.huila.gov.co]. 2021. Disponible en: <https://www.huila.gov.co/salud/publicaciones/9522/gobernacion-del-huila---emergencia-por-covid-19/>. Consultado en junio 5 de 2021.
15. Instituto nacional de salud. Modelos-covid-19 [Página web de www.ins.gov.co]. 2021 disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/modelos-covid-19>. Consultado en septiembre 11 de 2021.
16. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):276–88.
17. Iannarella R, Lattanzi C, Cannata G, et al. Coronavirus infections in children: From SARS and MERS to COVID-19, a narrative review of epidemiological and clinical features. *Acta Biomed*. 2020;91(3):1–14.
18. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 May;39(5):355-368
19. Khera N, Santessmasses D, Kerepesi C, et al. COVID-19 mortality rate in children is U-shaped. *Aging (Albany NY)*. 2021 Aug 8;13(16):54-62.

20. Piedra L, Howe M, Francis J, et al. Latinos and the Pandemic: Results from the National Social Life, Health, and Aging Project—COVID-19 Study. *J Appl Gerontol*. 2022 May 1;41(5):1465-1472.
21. Andrasfay T, Goldman N. Reductions in 2020 US life expectancy due to COVID-19 and the disproportionate impact on the Black and Latino populations. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2020 Oct 15; 118 (5): 1-22
22. Thomas S, Griffiths C, Smeeth L, et al. Burden of Mortality Associated With Autoimmune Diseases Among Females in the United Kingdom. *Am J Public Health*. 2010 Nov 1;100(11):2279-2287.
23. Mitratza M, Klijs B, Hak A, et al. Systemic autoimmune disease as a cause of death: mortality burden and comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 1;60(3):1321–30.
24. Kim H, Cho S, Kim J, et al. An increased disease burden of autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Korea. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun 1;50(3):526–33.
25. Safiri S, Kolahi A, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):1-10
26. Barber M, Clarke A. Socioeconomic consequences of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep 1;29(5):480–5.
27. Kent T, Davidson A, Newman D, et al. Burden of illness in systemic lupus erythematosus: results from a UK patient and carer online survey. *Lupus*. 2017 Sep 1;26(10):1095–100.
28. Jacobs P, Bissonnette R, Guenther L. Socioeconomic Burden of Immune-Mediated Inflammatory Diseases — Focusing on Work Productivity and Disability. *J Rheumatol Suppl*. 2011 Nov 1;88(88):55–61.
29. Jiang M, Near A, Desta B, et al. Original research: Disease and economic burden increase with systemic lupus erythematosus severity 1 year before and after diagnosis: a real-world cohort study, United States, 2004–2015. *Lupus Sci Med*. 2021 Sep 14;8(1):1-10.

30. Strand V, Tundia N, Song Y, et al. Economic burden of patients with inadequate response to targeted immunomodulators for rheumatoid arthritis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018 Apr 1;24(4):344–52.
31. Fair D, Rodriguez M, Knight A, et al. Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life, A Systematic Review. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2019;11:237-252.
32. Quilter M, Hiraki L, Korczak D. Depressive and anxiety symptom prevalence in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Lupus.* 2019 Jun 1;28(7):878–87.
33. Geist R, Grdisa V, Otley A. Psychosocial issues in the child with chronic conditions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Apr 1;17(2):141–52.
34. Abdul-Sattar A, Magd S, Negm M. Associates of school impairment in Egyptian patients with juvenile idiopathic arthritis: Sharkia Governorate. *Rheumatol Int.* 2013 Sep 26;34(1):35–42.
35. Sentenac M, Santos T, Augustine L, et al. Chronic health conditions and school experience in school-aged children in 19 European countries. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022; 40(2):1-11
36. Walsh S, Rau L. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health.* 2000;90(9):1463–6.
37. Souza D, Santo A, Sato E. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: a multiple cause-of-death analysis. *J Rheumatol.* 2012;39(3):496–503.
38. Gacem O, Zeroual Z, Arrada Z, et al. Predictors of mortality in childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology.* 2021 Nov 11;60(5):1–10.
39. Yen E, McCurdy D. Autoimmune Diseases: Declining Mortality Between 1999 and 2008 However Continuing to be a Leading Cause of Death in Children-A 10-Year Retrospective Review. *American College of Rheumatology.* 2012;1–31.
40. Jung S, Kim W. Targeted Immunotherapy for Autoimmune Disease. *Immune Netw.* 2022 Feb 1;22(1):1-23

41. Departamento nacional de planeación. Ficha de caracterización 2019 [Página web de sirhuila.gov.co]. 30 de diciembre de 2019. Disponible en: <http://tempo.sirhuila.gov.co/category/dnp/fichas-de-caracterizacion-municipal/>. Citado el 12 de septiembre de 2021.
42. Pollard C, Morran M, Kalinoski A. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52(11):549–57.
43. Domingues R, Lippi A, Setz C, et al. SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: partners in the COVID-19 crime. *Aging (Albany NY)*. 2020 Sep 30;12(18):18778–89.
44. Wang M, Zhao R, Gao L, et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 25;10:1-17.
45. Kutsuna S. Clinical Manifestations of Coronavirus Disease 2019. *JMA J*. 2021 Apr 4;4(2):76-80.
46. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):716-724.
47. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr 1;20(4):1–10.
48. Chowdhury S, Oommen A. Epidemiology of COVID-19. *J Dig Endosc*. 2020;11(1):3-7
49. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Aug 31;1(9):1–9.
50. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):413–4.
51. Tang K, Hsu B, Chen D. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Frontiers in Immunology*. 2021;(12): 1-16
52. Taherifard E, Movahed H. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology*. 2021;26(1):225–39.

53. Novelli L, Motta F, Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmun.* 2021;117(2021):1–24.
54. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020 Nov 1;114:1–18.
55. Li J, Liu H, Yin X, et al. COVID-19 illness and autoimmune diseases: recent insights. *Inflamm Res.* 2021;70(4):407–28.
56. López M, Peral M, Calabuig I, et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(4):1–2.
57. Saricaoglu E, Hasanoglu I, Guner R. et al. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):192–3.
58. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1–3.
59. Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. 2020;383(3):1–2.
60. Uppal N, Kello N, Shah H. et al. De Novo ANCA-Associated Vasculitis With Glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int reports.* 2020;5(11):1–5.
61. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020 Jun 3;369:1–7.
62. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1–8.
63. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. 2020;383(4):1–13.
64. Debliquis A, Harzallah I, Mootien J, et al. Haemophagocytosis in bone marrow aspirates in patients with COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(2):1–4.

65. Wood H, Jones J, Hui K, et al. Secondary HLH is uncommon in severe COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(5):1–3.
66. M Verheyden, M Grosber, J Gutermuth. Et al. Relapsing symmetric livedo reticularis in a patient with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):684–6.
67. Dominguez M, Diaz B, Garcia P, et al. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):536–7.
68. Restivo D, Centonze D, Alesina A, et al. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1–2.
69. Foresti C, Servalli M, Frigeni B, et al. COVID-19 provoking Guillain-Barré syndrome: The Bergamo case series. *Eur J Neurol.* 2021 Oct;28(10):84-85.
70. Mubarak M, Tolouian R, Kowalewska J, et al. Comment: Newly diagnosed glomerulonephritis during COVID-19 infection undergoing immunosuppression therapy, a case report. *Iran J Kidney Dis.* 2020 jul 1;14(4):323–5.
71. Slimani Y, Abbassi R, Zohra F. Systemic lupus erythematosus and varicella-like rash following COVID-19 in a previously healthy patient. *J Med Virol.* 2021;93(2):1184–7.
72. Cardoso E, Hundal J, Feterman D, et al. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2811–5.
73. Mehan W, Yoon B, Lang M. Paraspinal Myositis in Patients with COVID-19 Infection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020 oct 1;41(10):1949–52.
74. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–8.
75. Saavedra C. Consenso Colombiano SARS-CoV-2/COVID-19. *Infectio.* 2021;25(4):153–67.
76. Gobernación del Huila. Datos de primera infancia, infancia y adolescencia [Página web de huila.gov.co]. 12 de junio de 2020. Disponible en:

www.huila.gov.co/mujer/publicaciones/9578/datos-de-primera-infancia-infancia-y-adolescencia/. Consultado en agosto 26 de 2021.

77. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Censo nacional de población y vivienda 2018 [Página web de dane.gov.co]. 30 de agosto de 2019. Disponible en: https://sitios.dane.gov.co/cnpv/#!/est_pob. Consultado en: septiembre 8 de 2021.

78. Instituto Nacional de Salud Colombia - Boletines casos COVID-19 Colombia [Página web de ins.gov.co]. 2021 disponible en: <https://www.ins.gov.co/Paginas/Boletines-casos-COVID-19-Colombia.aspx>. Consultado en: septiembre 28 de 2021.

79. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *J Rheumatol*. 1996 Nov; 23(11):1968–74.

80. Rosenberg A. Longitudinal analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol*. 2005 Oct; 32(10):1992–2001.

81. Terrell D, Beebe L, Vesely S, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar; 85(3):174–80.

82. Kamphuis S, Silverman E. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Sep; 6(9):538–46.

83. Angum F, Khan T, Kaler J, et al. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 2020 May;12(5):1-7.

84. Sohn E. Why autoimmunity is most common in women. *Nature*. 2021 Jul 1;595(7867):51–3.

85. Kühne T, Buchanan G, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003; 143(5):605–8.

86. Instituto Nacional de Salud. El Coronavirus en Colombia [Página web de coronaviruscolombia.gov.co] 2022. Disponible en: <https://coronaviruscolombia.gov.co/Covid19/index.html>. Consultado el 30 de mayo de 2022.

87. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239–42.
88. Stokes E, Zambrano L, Anderson K, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(24): 759-765.
89. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report [Página web de www.aap.org]. 2022. Disponible en: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>. Consultado en: 30 de mayo de 2022.
90. Dawood F, Porucznik C, Veguilla V, et al. Incidence Rates, Household Infection Risk, and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adults in Utah and New York City, New York. *JAMA Pediatr*. 2022 Jan 1; 176(1): 59–67.
91. Dong Y, Mo X, Hu Y. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China - PMC. *J Emerg Med*. 2020 Apr;58(4):712–3.
92. Murillo E, Aguilar F, Delgado I, et al. Predictors of laboratory-positive COVID-19 in children and teenagers. *Public Health*. 2020 Dec 1; 189 (2020):153-157.
93. Wurzel D, McMinn A, Hoq M, et al. Original research: Prospective characterisation of SARS-CoV-2 infections among children presenting to tertiary paediatric hospitals across Australia in 2020: a national cohort study. *BMJ Open*. 2021 Nov 8; 11(11):1-9
94. Pathak E, Salemi J, Sobers N, et al. COVID-19 in Children in the United States: Intensive Care Admissions, Estimated Total Infected, and Projected Numbers of Severe Pediatric Cases in 2020. *J Public Heal Manag Pract*. 2020 Apr 4; 26(4): 325–33.
95. Williams P, Howard A, Hsu P, et al. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology*. 2020 Dec 1; 52(7):801.
96. Chu V, Schwartz N, Donnelly M, et al. Comparison of Home Antigen Testing With RT-PCR and Viral Culture During the Course of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Intern Med*. 2022 Apr 29; e221827: 1-9

97. Lindsay L, Secret M, Rizzo S, et al. Factors associated with COVID-19 viral and antibody test positivity and assessment of test concordance: a retrospective cohort study using electronic health records from the USA. *BMJ Open*. 2021; 11:e051707: 1-13
98. Lau C, Johns J, Merlene S, et al. Trends in COVID-19 Testing and Positivity Rates from a Mobile Testing Program in the Phoenix Metropolitan Area. *J Community Health*. 2021 Dec 1;46(6):1221–5.
99. Naimoli A. Modelling the persistence of Covid-19 positivity rate in Italy. *Socioecon Plann Sci*. 2022 Jan 7;101225: 1-15
100. Furuse Y, Ko Y, Ninomiya K, et al. Relationship of test positivity rates with covid-19 epidemic dynamics. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 27;18(9):1-10
101. AlDallal A, AlDallal U, Al Dallah J. Positivity rate: an indicator for the spread of COVID-19. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(12):2067–76.
102. Lindsley C. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(7):838–9.
103. Feldman B, Birdi N, Boone J, et al. Seasonal onset of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1996;129(4):513–8.
104. Wong K, Farooq Alam Shah M, Khurshid M, et al. COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series. *Ann Med Surg*. 2022 Feb 1;74:103249:1-5
105. Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs*. 2021;23(2):119-129.
106. Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, et al. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e518–9.
107. Vacchi C, Meschiari M, Milic J, et al. COVID-19-associated vasculitis and thrombotic complications: from pathological findings to multidisciplinary discussion. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):E147–50.

108. Bonometti R, Sacchi M, Stobbione P, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(18):9695–7.
109. Bennett J, Brown C, Rouse M, et al. Immune Thrombocytopenia Purpura Secondary to COVID-19. *Cureus.* 2020 Jul; 12(7):1-5
110. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, et al. Severe Autoimmune Hemolytic Anemia in COVID-19 Infection, Safely Treated with Steroids. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):1-4
111. Pritchard M, Matthews N, Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1988;27(3):176–80.