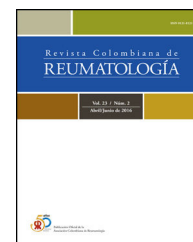




Asociación
Colombiana de
Reumatología®

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Autoinmunidad en pacientes pediátricos de una región de Colombia, tras un pico de SARS-CoV-2

Valeria Camila Restrepo Arias^{a,b}

^a Universidad de Caldas, Departamento de Salud Pública, Manizales, Caldas, Colombia

^b Fundación Valle Del Lili, Departamento de Pediatría, Cali, Valle del Cauca, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de octubre de 2022

Aceptado el 9 de agosto de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Infecciones por coronavirus

COVID-19

Enfermedades autoinmunes

Niño

Pediatría

R E S U M E N

Introducción: Con el inicio de la pandemia por coronavirus 2019 se empezó a notar un aumento en el número de casos reportados de manifestaciones autoinmunes en medio de la enfermedad y 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 (Colombia) entre marzo de 2020 y septiembre de 2021.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo la caracterización sociodemográfica de los sujetos con diagnóstico de enfermedad autoinmune y de los casos de SARS-CoV-2, se hizo un análisis de la tendencia mensual de los eventos y se aplicó un modelo de correlación entre la tasa de diagnóstico de SARS-CoV-2 y la tasa de enfermedades autoinmunes durante el periodo del estudio.

Resultados: Se diagnosticaron 94 casos de enfermedad autoinmune, con una edad promedio de 8,3 años, la mayoría fueron niñas y pertenecían a la zona urbana y al régimen subsidiado, y la púrpura trombocitopénica inmune fue el diagnóstico más común. Adicionalmente, se detectaron 4.303 casos de SARS-CoV-2, en su mayoría adolescentes, del área urbana y del régimen contributivo. Finalmente, se evidenció que la mayor tasa de enfermedad autoinmune se reportó justo después del pico más alto de SARS-CoV-2.

Conclusiones: Este estudio no demostró una correlación estadística entre la tasa de SARS-CoV-2 y la tasa de diagnósticos de enfermedad autoinmune; sin embargo, puso en evidencia un enorme pico de autoinmunidad tras la mayor cúspide de infección, en los pacientes pediátricos del departamento, durante los primeros 18 meses de la pandemia.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Correo electrónico: valeriarestrepo14@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.08.001>

0121-8123/© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Restrepo Arias VC. Autoinmunidad en pacientes pediátricos de una región de Colombia, tras un pico de SARS-CoV-2. Rev Colomb Reumatol. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.08.001>

Autoimmunity in paediatric patients from a region of Colombia, after a SARS-CoV-2 peak

A B S T R A C T

Keywords:

Coronavirus infections
Autoimmune diseases
COVID-19
Child
Paediatrics

Introduction: With the onset of the 2019 coronavirus pandemic, there was an increase in the number of 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 of SARS-CoV-2 with the rate of new diagnoses of autoimmune disease in paediatric patients of the department of Huila (Colombia), between March 2020 and September 2021.

Methods: The socio-demographic characterization of the subjects diagnosed with autoimmune disease and of the cases of SARS-CoV-2 was performed; an analysis of the monthly trend of events was performed and a correlation model was applied between the rate of SARS-CoV-2 diagnosis and the rate of autoimmune diseases during the study period.

Results: A total of 94 cases of autoimmune disease were diagnosed, with an average age of 8.3 years, most were girls and belonged to the urban area and the subsidized regimen, and immune thrombocytopenic purpura was the most common diagnosis. In addition, 4,303 cases of SARS-CoV-2 were detected, mostly adolescents, from urban areas and the contributory system. Finally, it was evidenced that the highest rate of autoimmune disease was reported just after the highest peak of SARS-CoV-2.

Conclusions: This study did not show a statistical correlation between the rate of SARS-CoV-2 and the rate of diagnoses of autoimmune disease; however, it showed an enormous peak of autoimmunity after the highest peak of infection in paediatric patients of the department during the first eighteen months of the pandemic.

© 2023 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) inició en Wuhan, China, en diciembre de 2019 y se extendió por el mundo, hasta ser declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020¹. Esta enfermedad es causada por una cepa del coronavirus asociada al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que se denominó SARS-CoV-2, evocando el SARS-CoV que causó la epidemia de SARS el año 2002².

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los coronavirus, que son virus esféricos, envueltos, con un genoma de ARN monocatenario; el virus posee en su superficie glicoproteínas en espiga, que le confieren la estructura similar a una corona radiada característica, de la cual recibe su nombre. Estas proteínas le permiten ligarse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la célula huésped e invadirla³. La mayoría de las veces, los sujetos infectados presentan síntomas similares a los de la gripe⁴, pero también pueden exhibir manifestaciones sistémicas que afectan múltiples órganos mediante mecanismos inmunomediados⁵.

Una enfermedad se define como autoinmune cuando una respuesta adaptativa a autoantígenos ocasiona una lesión tisular⁶, la cual puede ser desencadenada por factores genéticos, hormonales y ambientales que llevan a un estado de hiperestimulación. Entre los factores ambientales se han estudiado ampliamente virus como Epstein-Barr (VEB), hepatitis C, hepatitis B, zika, parvovirus B19, herpesvirus, virus de la inmu-

nodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus y enterovirus, entre otros⁷.

Igualmente, con el inicio de la pandemia por COVID-19 también ha venido desarrollándose evidencia de que de la misma forma que otros virus, SARS-CoV-2 es capaz de desencadenar autoinmunidad, principalmente por medio del mecanismo de mimetismo molecular^{8,9}, por el cual se generan altos niveles de autoanticuerpos, citoquinas y otros marcadores de inflamación, con daño tisular secundario^{5,10}. Este hecho se puso en evidencia debido a que desde el surgimiento del nuevo SARS-CoV-2¹¹, varios países informaron sobre manifestaciones autoinmunes en medio de la enfermedad, tales como artritis^{12,13}, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAA)^{14,15}, vasculitis¹⁶⁻¹⁹, linfocitosis hemofagocítica (LHH)^{20,21}, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), anemia hemolítica autoinmune (AHA)²², lesiones cutáneas^{23,24}, manifestaciones neurológicas^{25,26} y renales²⁷, lupus eritematoso sistémico (LES)^{28,29}, miositis³⁰ y síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (SIMS-TAC)³¹, entre muchas otras.

Por otro lado, la mayoría de los datos epidemiológicos sobre enfermedades autoinmunes provienen de países desarrollados y de encuestas realizadas en adultos, por lo cual los datos en población pediátrica no son del todo conocidos; la artritis idiopática juvenil (AIJ), que es la enfermedad reumática más común en niños³², se presenta con una incidencia de 1,6 a 23 casos por cada 100.000³³. En Colombia, el Centro de Estudios de Enfermedades Autoinmunes (CREA)³⁴ informó una prevalencia de enfermedades autoinmunes del 5% y una

incidencia de 1 a 20 por cada 100.000 habitantes, basado en estudios de adultos^{35,36}; en su tesis de grado para la Universidad Javeriana, G. Espitia informó una prevalencia para AIJ de 40/100.000 habitantes y para LES de 25/100.000 habitantes menores de 19 años³⁷. En cuanto al SARS-CoV-2, en el primer año de pandemia este virus ocasionó en el mundo alrededor de 210 millones de casos y 5 millones de muertes³⁸; en Colombia, 4,5 millones de contagios y 120.000 fallecimientos³⁹; y en el departamento del Huila, 54.000 casos y 1.600 defunciones⁴⁰.

A pesar de que han pasado casi tres años desde el inicio de la pandemia por COVID-19, y aunque han venido desarrollándose investigaciones al respecto, aún no se ha establecido completamente cómo es que el cuerpo humano responde a la infección por SARS-CoV-2, y tampoco se ha aclarado si el virus, en realidad, es capaz de generar autoinmunidad en los sujetos infectados. Lo anterior llevó a realizar este trabajo, que pretende correlacionar la tasa de pruebas positivas de SARS-CoV-2 con la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune en los pacientes pediátricos del Huila durante los primeros 18 meses de la pandemia, para esclarecer una posible relación temporal entre los eventos.

Métodos

Tipo de estudio

Se hizo un estudio observacional y longitudinal, retrospectivo, analítico, con nivel de investigación relacional y diseño ecológico.

Población y muestra

La población de interés fue la población pediátrica del Huila menor de 15 años, la cual está constituida por alrededor de 250.000 individuos^{39,40}. La población de estudio fue conformada por los pacientes menores de 15 años con diagnóstico nuevo de enfermedad autoinmune, realizado en los tres centros de atención pediátrica más grandes del departamento del Huila, y por los sujetos menores de 15 años a quienes se les practicó una prueba de SARS-CoV-2 durante el periodo de estudio.

Criterios de inclusión

Infección por SARS-CoV-2

Sujetos menores de 15 años con resultado positivo en una de las pruebas de diagnóstico de SARS-CoV-2 (detección de antígeno por inmunoanálisis 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 después de 90 días de un primer examen.

Enfermedad autoinmune

Pacientes menores de 15 años con diagnóstico nuevo de enfermedad autoinmune (de acuerdo con los códigos de la Clasificación Internacional de enfermedades [CIE-10] más frecuentes en pediatría, especificados en la [tabla 1](#)), realizado por un especialista en reumatología pediátrica, entre septiembre

Tabla 1 – Códigos CIE-10 utilizados

Lupus eritematoso sistémico	M083	L950
L930	M084	L958
L931	M088	L959
L932	M089	M052
M321	M090	Trastornos hematológicos
M328	Dermatomiositis juvenil	D591
M329	M330	D690
Artritis idiopática juvenil	M331	D692
M080	Vasculitis	D693

Clasificación Internacional de enfermedades: CIE-10.

de 2018 y septiembre de 2021 en tres centros de referencia del Huila.

Diagnóstico múltiple: individuos con más de un diagnóstico de enfermedad autoinmune en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión

Infección por SARS-CoV-2

Sujetos con un segundo resultado positivo en los primeros 90 días después de una infección previa.

Enfermedad autoinmune

Pacientes atendidos con el mismo diagnóstico en más de uno de los centros de referencia incluidos en el trabajo.

Técnicas e instrumentos de recolección

La recolección de los datos estuvo a cargo del investigador principal; la información se obtuvo mediante la aplicación de un instrumento con las variables de interés; el método de recolección de datos de los sujetos con enfermedades autoinmunes fue la revisión de las bases de datos hospitalarias, utilizando los códigos CIE-10 descritos en la [tabla 1](#), para lo cual se empleó como fuente de información el banco de datos de un trabajo previo (Uscopedia, Universidad Surcolombiana). Por otro lado, los casos de infección por SARS-CoV-2 fueron tomados de las bases del laboratorio de Salud Pública del Huila e Instituto Nacional de Salud³⁹. Finalmente, para el cálculo de las tasas utilizadas en el trabajo se acudió a los datos poblacionales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)⁴¹.

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 llevó a cabo una descripción sociodemográfica de los casos, para lo cual se analizó la variable cuantitativa edad y las variables cualitativas mes de diagnóstico, municipio y área de procedencia, sexo, tipo de seguridad social y estrato socioeconómico. Para edad se analizaron media, desviación estándar, mínimo y máximo, y para las variables cualitativas se aplicaron valores absolutos y porcentajes. Después, se calcularon las tasas mensuales de ocurrencia de los eventos:

pruebas positivas de SARS-CoV-2 e incidencia de enfermedad autoinmune, utilizando como denominador común la población pediátrica del Huila menor de 15 años; también se calculó el porcentaje de positividad mensual de las pruebas de SARS-CoV-2. Los eventos se distribuyeron en 36 periodos para el caso de las enfermedades autoinmunes (para visualizar las variaciones de la incidencia antes y después del inicio de la pandemia), y en 18 periodos de análisis para las pruebas positivas de SARS-CoV-2 y porcentaje de positividad; las tasas se representaron gráficamente en diagramas de líneas, y se analizaron las curvas obtenidas. Finalmente, se aplicó el estadístico de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución normal de las variables y se efectuó el modelo de correlación de Pearson entre la tasa de detección de SARS-CoV-2 y la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune durante el periodo de interés.

Consideraciones éticas

La investigación cumplió con la normativa vigente en investigación bioética y fue avalada por el Comité de Ética de la Universidad de Caldas en acta de aprobación número 017 del año 2021; se llevó a cabo de acuerdo con las pautas fundamentales para la investigación en humanos y aplicando los principios de la ética médica. Se clasifica en la categoría de riesgo A, «investigación sin riesgo».

Resultados

Caracterización sociodemográfica

Enfermedad autoinmune

Utilizando 22 códigos diagnósticos de la 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. Se halló que el 58,5% de los sujetos fueron de sexo femenino ($n=55$) y que sus edades estuvieron comprendidas entre un mes y 14,9 años ($X=8,3$ años; $DE=4,9$ años); la mayoría correspondieron 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%). La mayoría de los pacientes (79,8%) fueron procedentes de la zona urbana ($n=75$) y el 68,1% pertenecían al régimen de salud subsidiado ($n=64$).

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

Infección por SARS-CoV-2

En septiembre de 2021, en el departamento del Huila se habían diagnosticado 4.303 casos de SARS-CoV-2 en menores

de 15 años, de los cuales el 74,4% fueron detectados mediante PCR y el 25,6% por la prueba de antígeno. La edad media al diagnóstico fue de 7,9 años, con edades que oscilaron entre 0,1 y 14 años ($DE=4,5$ años); la mayoría de los pacientes pertenecieron al grupo de 10 a 14 años (44,2%), seguidos de los quinquenios 5 a 9 años (28,6%) y 0 a 4 años (27,2%); la distribución por sexo fue similar en la población (masculino 50,6% vs. femenino 49,4%), y la mayoría de los sujetos procedían del área urbana (90,9%) y pertenecían a los regímenes de salud contributivo (59,8%) y subsidiado (26,4%).

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, y se evidenció que la tasa de incidencia mensual promedio fue de 0,81 casos por 100.000 habitantes, con valores que estuvieron entre 0 y 2,29 casos durante el periodo de estudio ($DE=0,53$ 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 reportado, que fue en agosto de 2021. Las tasas más altas fueron en octubre de 2018, mayo de 2019, junio de 2021 y agosto de 2021 (fig. 1).

Las tasas de incidencia 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). De este último evento no se habían reportado casos en el tiempo de estudio antes de la pandemia.

Tendencia de la tasa de incidencia de SARS-CoV-2

La tasa de incidencia de SARS-CoV-2 en los menores de 15 años en el Huila fue analizada en un periodo de 18 meses, y se halló una tasa promedio mensual de 78,22 casos por 100.000 habitantes, con un valor mínimo de 1,31 y máximo de 229,96 casos por 100.000 habitantes ($DE=68,29$ casos por 100.000 de habitantes); se evidenciaron 4 picos de incidencia: octubre de 2020, enero de 2021, junio de 2021 y julio de 2021 (fig. 2).

Tendencia del porcentaje de positividad de las pruebas para SARS-CoV-2

Entre abril de 2020 y septiembre de 2021, en el departamento del Huila se realizaron 30.142 pruebas de SARS-CoV-2 en menores de 15 años. Estas se analizaron en su mayoría a través de PCR (64,4%), y en segundo lugar mediante prueba de antígeno (35,6%); se realizaron de forma similar en hombres y en mujeres (52,1% vs. 47,7%), y se practicaron a la edad promedio de 6,9 años (0,1 y 14,9 años; $DE=4,63$ años). El porcentaje de positividad general fue del 15,1%, y este fue mayor con la prueba de PCR que en con la prueba de antígeno (19,8 vs. 6,7%); fue similar en hombres y en mujeres (14,7 vs. 15,6%) y fue más alto en el quinquenio de 10 a 14 años (20,5%) que en los grupos de 5 a 9 años (15%) y 0 a 4 años (10,7%). La tendencia de positi-

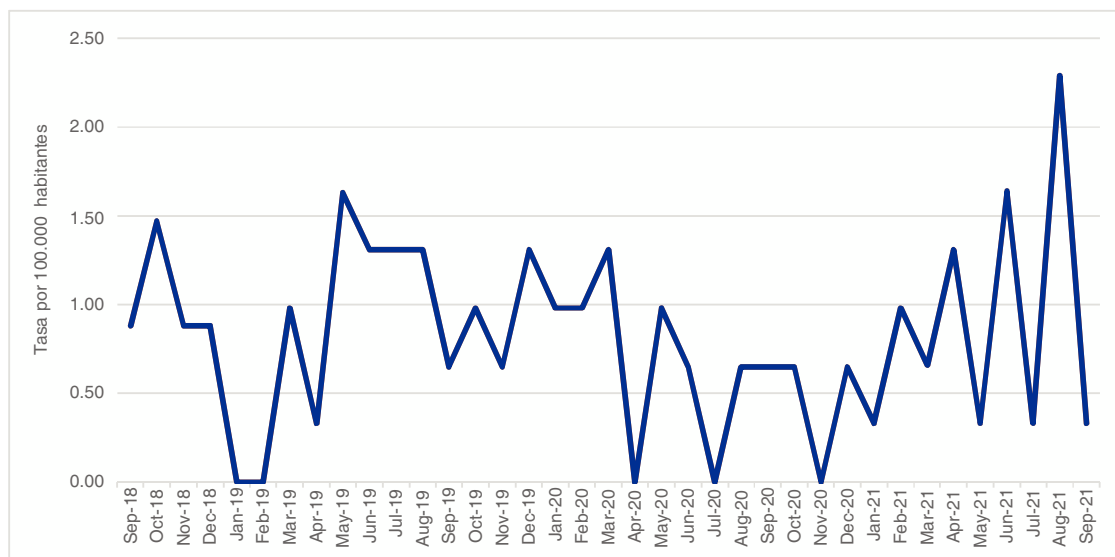


Figura 1 – La tendencia de la tasa de incidencia de las enfermedades autoinmunes en los menores de 15 años del departamento del Huila fue analizada en un periodo de 36 meses, entre septiembre de 2018 y septiembre de 2021.

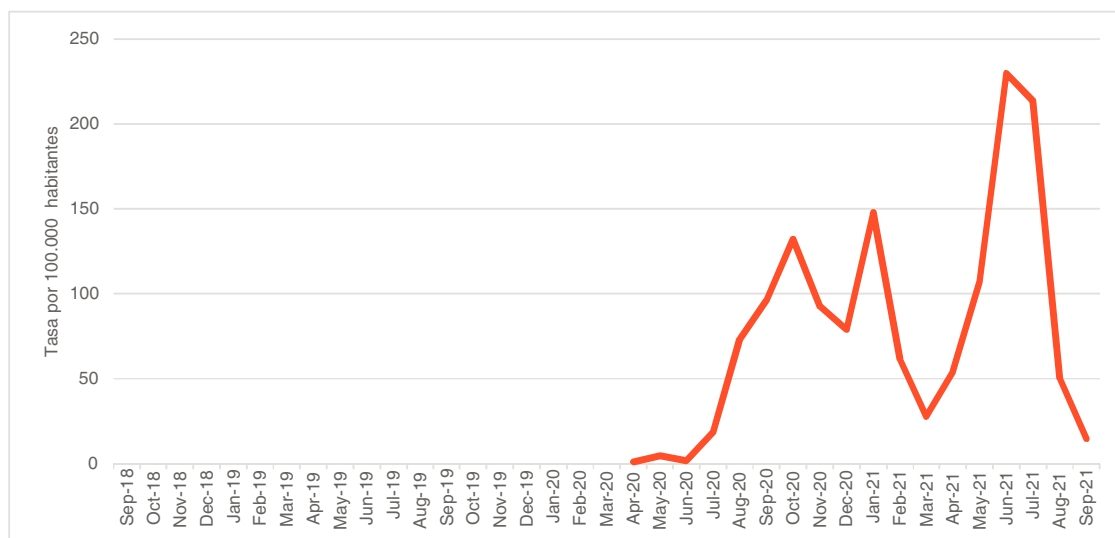


Figura 2 – La tendencia de la tasa de incidencia de SARS-CoV-2 en los menores de 15 años del departamento del Huila fue analizada en un periodo de 18 meses, entre marzo de 2020 y septiembre de 2021.

vidad mensual de las pruebas de SARS-CoV-2 fue analizada durante 18 meses, y se encontró un porcentaje de positividad mensual promedio de 12,8%, con valores mensuales que estuvieron entre el 1,3% y el 25,5% (DE = 7,98%) (fig. 3).

Correlación entre la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedad autoinmune y la tasa de incidencia de SARS-CoV-2

Se hizo un análisis de correlación entre la tasa mensual de diagnósticos nuevos de enfermedades autoinmunes y la tasa de incidencia mensual de casos de SARS-CoV-2 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-CoV-2

se comportó como una variable normal ($p=0,200$) y la tasa mensual de diagnósticos nuevos de enfermedades autoinmunes no cumplió con el requisito ($p=0,005$); no se evidenció una correlación entre la tasa de diagnósticos de enfermedades autoinmunes y la tasa de casos de SARS-CoV-2 en los menores de 15 años en el Huila durante el periodo de estudio ($p=0,634$) (fig. 4).

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-CoV-2 en los menores de 15 años del departamento del Huila, así como aclarar la posible correlación

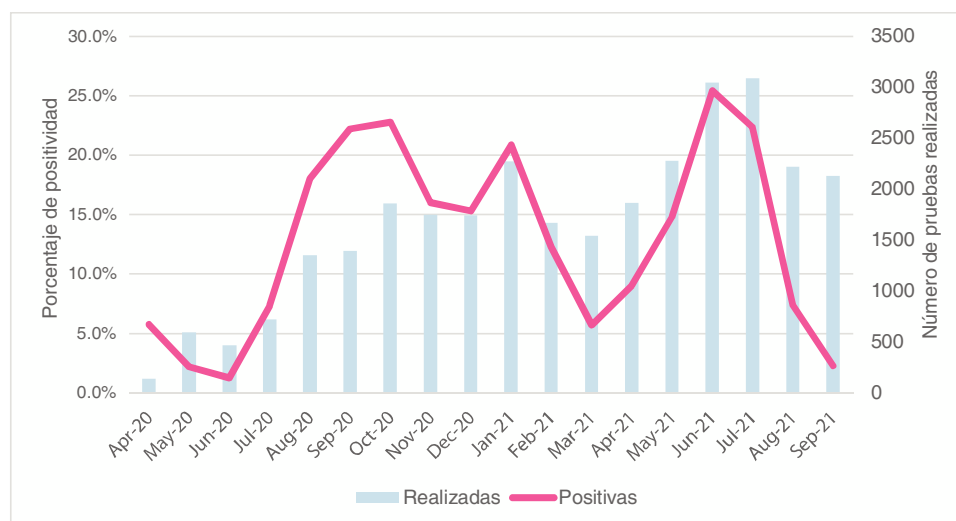


Figura 3 – La tendencia de positividad de las pruebas de SARS-CoV-2 en los menores de 15 años del departamento del Huila fue analizada entre marzo de 2020 y septiembre de 2021.

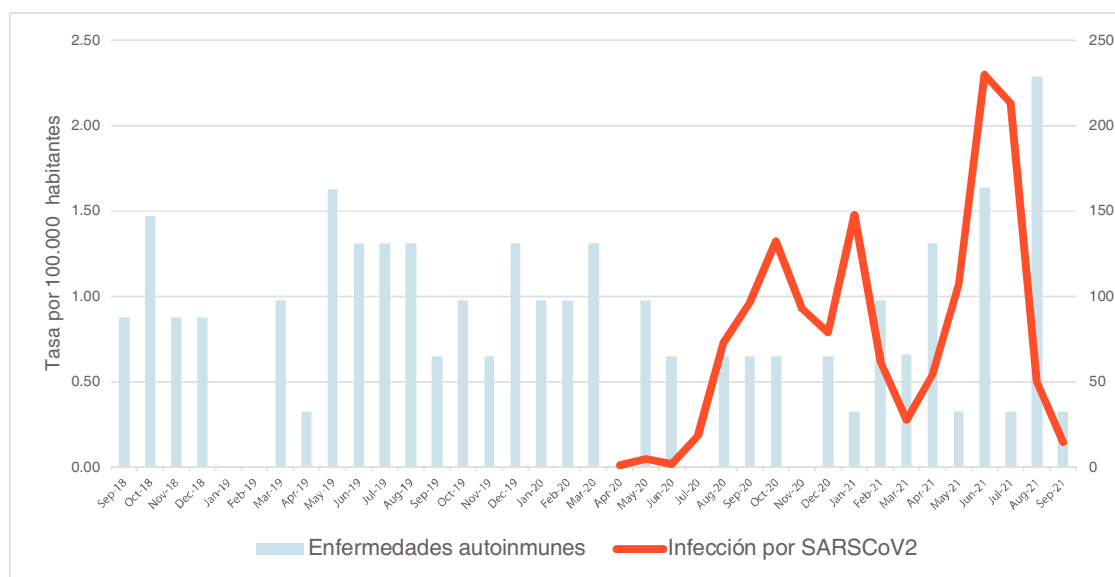


Figura 4 – La correlación entre la tasa de diagnósticos nuevos de enfermedades autoinmunes y la tasa de incidencia de SARS-CoV-2 en los menores de 15 años del departamento del Huila se analizó en el periodo de concurrencia de los dos eventos, es decir, entre marzo de 2020 y septiembre de 2021.

temporal entre los diagnósticos estudiados según varias hipótesis publicadas al respecto.

En relación con las enfermedades autoinmunes, el estudio demostró que las más frecuentemente diagnosticadas en los menores de 15 años del departamento fueron púrpura trombocitopénica idiopática, artritis idiopática 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^{42,43}.

Las incidencias reportadas para estas patologías están entre 1 y 6,4 casos/100.000 niños para PTI⁴⁴, entre 1,6 y 23 casos/100.000 niños para AIJ³³, y entre 0,3 y 0,9 casos/100.000 niños para LES⁴⁵. En el Huila, entre septiembre de 2018 y septiembre de 2021, la tasa de diagnósticos nuevos de PTI fue de

14,08 casos/100.000, de AIJ fue de 4,91 casos/100.000 y de LES fue de 4,58 casos/100.000 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^{46,47}. De modo contrario, se identificó que PTI fue más común en varones, lo que coincide con la serie de casos de niños con PTI del registro del *Intercontinental Childhood ITP Study Group*, que incluyó más de 2.000 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 temprana⁴⁸.

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 Voskuhl⁴⁷, que sugiere que los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad podrían explicar el aumento o la disminución de la aparición de enfermedades reumatológicas en los adolescentes.

Con respecto al diagnóstico de SARS-CoV-2, en los menores de 15 años del Huila se diagnosticaron 4.303 casos durante el periodo de estudio, lo que representó aproximadamente el 8,7% del total de casos para el departamento en ese periodo⁴⁹. Algunos países también reportaron bajas frecuencias en niños al inicio de la pandemia, como China (2%)⁵⁰ y Estados Unidos (5,2%)⁵¹, sin embargo, recientemente, la Academia Americana de Pediatría señaló que los casos pediátricos representan aproximadamente el 19% del total reportado⁵², diferencia que podría explicarse porque, al parecer, en la población pediátrica se practicaron menos pruebas de detección al inicio de la pandemia.

En la población pediátrica del Huila, la edad media al diagnóstico de SARS-CoV-2 fue de 7,9 años, dato que concuerda con varias publicaciones en China (7 años)⁵³, México (6,5 años)⁵⁴ y Australia (6,3 años)⁵⁵; en este grupo los hombres representaron el 50,6% de los casos, y este hallazgo también fue demostrado por los mismos autores^{53,54}.

En lo relacionado con la positividad de las pruebas para SARS-CoV-2, el estudio permitió demostrar que la positividad fue mayor para PCR que para la prueba de antígeno, como lo explican las mayores sensibilidad y especificidad de la primera técnica⁵⁶; que esta aumentó de modo proporcional con el grupo etario del paciente, como lo evidenciaron en Estados Unidos⁵⁷; y finalmente, que se relacionó temporalmente con la tasa de diagnósticos de SARS-CoV-2, como también lo demostraron publicaciones en Estados Unidos⁵⁸ y en Italia⁵⁹.

Otro punto es el papel de los virus como desencadenantes de autoinmunidad, hecho que empezó a evidenciarse con la variación estacional de la aparición de algunas enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, en investigaciones previas como la de Lindsley⁶⁰, en la que se hizo seguimiento durante 10 años a sujetos con AIJ de una clínica de artritis pediátrica en Kansas, los investigadores demostraron una clara variación estacional en el inicio de la enfermedad, con predominio de diagnósticos en primavera y verano y ausencia de casos en invierno, lo que correspondía con los picos de enterovirus en Estados Unidos.

De la misma forma, existe evidencia de que las manifestaciones de autoinmunidad podrían surgir mucho tiempo después de la exposición al agente ambiental, y esto podría explicar por qué, a pesar de la evidencia de la posible correlación entre SARS-CoV-2 y enfermedades autoinmunes⁶¹⁻⁶⁵, en este trabajo no se hicieron hallazgos con significancia estadística. Por ejemplo, en 1988 Pritchard et al.⁶⁶, basándose en la epidemia de influenza H2N2 de 1963, analizaron 41 sujetos con AIJ en el Reino Unido, y evidenciaron que 14 de ellos habían nacido en 1963. Estos sujetos tenían altos valores de anticuerpos contra la influenza y desarrollaron las manifestaciones de AIJ en 1977, justo después de otra epidemia de influenza. De esta manera, sugirieron el papel de una respuesta inmune exagerada en los individuos sensibilizados in útero, lo que llevaría

a considerar la probabilidad de aparición de trastornos autoinmunes de inicio tardío tras la larga epidemia de COVID-19.

En el Huila para analizar la tendencia de la aparición de los trastornos autoinmunes se hicieron ensayos de suavización de curva utilizando medias móviles de amplitud 3 y 6 y modelo de Holt; sin embargo, estos ensayos mostraron que el evento no tuvo capacidad de predicción durante el periodo de estudio, debido a la falta de estaciones suficientes y al bajo número de casos detectados. A pesar de ello, se destacaron gráficamente dos eventos con significado clínico, a saber: el primero consiste en que los casos de vasculitis que no habían sido diagnosticados antes de la pandemia empezaron a registrarse justamente después del inicio de esta, 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 justamente después de la curva más elevada de SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia (junio de 2021). Si bien ello podría corresponder a casos nuevos de enfermedades autoinmunes desencadenadas por la infección, también deben considerarse otras posibles explicaciones; por ejemplo, que se tratara de casos antiguos no detectados, cuyos síntomas exacerbados por la infección llevaran al primer diagnóstico de la enfermedad; o, en segundo lugar, que el confinamiento condujera a una disminución en las consultas al inicio de la pandemia, con un aumento posterior de casos debido a los diagnósticos acumulados.

Como punto adicional, en relación con la vasculitis asociada a SARS-CoV-2, esta ha sido ampliamente descrita en pacientes de todas las edades, atendiendo al estado de inflamación, disfunción y apoptosis endotelial ocasionado por el virus⁶⁷; 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 tuvo un nexo epidemiológico relacionado.

Este es el primer trabajo realizado en el país en la línea de investigación sobre SARS-CoV-2 y desarrollo de autoinmunidad en niños, y quizás uno de los primeros en esta línea de trabajo en todo el mundo. Se destaca por ser un trabajo sencillo, de bajo costo y de fácil aplicación, relevante por tratar un evento de interés en salud pública, que incluyó una muestra significativa de datos y permitió llegar a resultados firmes y comparables con la literatura. Entre las limitaciones se deben mencionar: la falta de consenso en la clasificación actual de las enfermedades autoinmunes; algunas dificultades implícitas al diseño del estudio, como lo son la falacia ecológica y el sesgo de agregación, y, finalmente, una posible infraestimación de casos por aquellos pocos pacientes diagnosticados por fuera del departamento.

Conclusiones

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 púrpuras, que son más frecuentes en varones.

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-CoV-2 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; sin embargo, gráficamente se evidenció que el mayor número de casos de autoinmunidad se produjo justo después del pico más alto de SARS-CoV-2 en el departamento.

La positividad de las pruebas de SARS-CoV-2 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-CoV-2 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 18 meses de la pandemia por COVID-19.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Pollard C, Morran M, Kalinoski A. The COVID-19 pandemic: A global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52:549–57, <http://dx.doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2020>.
- Domingues R, Lippi A, Setz C, Outeiro T, Krisko A. SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: Partners in the COVID-19 crime. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:18778–9, <http://dx.doi.org/10.18632/aging.103989>.
- Wang M, Zhao R, Gao L, Gao X, Wang D, Cao J. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:1–17, <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>.
- Kutsuna S. Clinical manifestations of coronavirus disease 2019. *JMA J*. 2021;4:76–80, <http://dx.doi.org/10.31662/jmaj.2021-0013>.
- Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33:155–62, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000776>.
- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716–24, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3731>.
- Smatti M, Cyprian F, Nasrallah G, Thani A, Almishal R, Yassine H. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019;11:1–18, <http://dx.doi.org/10.3390/v11080762>.
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: Implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2020;19:155–70, <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
- 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. *Clin Immunol*. 2020;217:108480, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108480>.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Chowdhury S, Oommen A. Epidemiology of COVID-19. *J Dig Endosc*. 2020;11:3–7, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1712187>.
- López M, Peral M, Calabuig I, Tovar E, Vega J, Bernabeu P, et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:e58, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217914>.
- Saricaoglu E, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:192–3, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26296>.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e38, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- Bowles L, Platten S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart D, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:288–90, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2013656>.
- Uppal N, Kello N, Shah H, Khanin Y, Ramirez I, Epstein E, et al. De novo ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2020;5:2079–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.012>.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the Covid-19 pandemic in Paris, France: Prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, 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;395:1771–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
- Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, Newhams M, Son M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
- Debliguis A, Harzallah I, Mootien J, Poidevin A, Labro G, Mejri A, et al. Haemophagocytosis in bone marrow aspirates in patients with COVID-19. *Br J Haematol*. 2020;190:e70–3, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16860>.
- Wood H, Jones J, Hui K, Mare T, Pirani T, Galloway J, et al. Secondary HLH is uncommon in severe COVID-19. *Br J Haematol*. 2020;190:e283–5, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16934>.
- Taherifard E, Movahed H. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: A systematic review of reported cases. *Hematology*. 2021;26:225–39, <http://dx.doi.org/10.1080/16078454.2021.1881225>.
- Verheyden M, Grosber M, Gutermuth J, Velkeniers B. Relapsing symmetric livedo reticularis in a patient with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:684–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16773>.
- Dominguez M, Diaz B, Garcia P, Garcia M, Burgos B, Suarez V. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:536–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16663>.
- Restivo D, Centonze D, Alesina A, Ragona M. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med*. 2020;173:1027–8, <http://dx.doi.org/10.7326/L20-0845>.
- Foresti C, Servalli M, Frigeni B, Rifino N, Storti B, Gritti P, et al. COVID-19 provoking Guillain-Barré syndrome: The Bergamo case series. *Eur J Neurol*. 2021;28:84–5, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14549>.
- Mubarak M, Tolouian R, Kowalewska J, Nasri H. Comment: Newly diagnosed glomerulonephritis during COVID-19

- infection undergoing immunosuppression therapy, a case report. *Iran J Kidney Dis.* 2020;14:323–5.
28. 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;93:1184–7, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26513>.
 29. Cardoso E, Hundal J, Feterman D, Magaldi J. 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;39:2811–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05310-1>.
 30. Mehan W, Yoon B, Lang M. Paraspinal myositis in patients with COVID-19 infection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:1949–52, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6711>.
 31. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395:1607–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
 32. Aggarwal A, Scott C. Global issues in pediatric rheumatology. En: Petty R, Laxer R, Lindsley C, editores. *Textbook of Pediatric Rheumatology — ClinicalKey.* 8.^a ed. Elsevier; 2020. p. 151–6.
 33. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. *Jt Bone Spine.* 2014;81:112–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.003>.
 34. CREA (Centro de estudios de Enfermedades Autoinmunes) [sitio web de <https://www.urosario.edu.co/>]. 29 de Ene de 2018 [consultado 12 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.urosario.edu.co/Periodico-NovaEtVetera/Nuestra-U/El-5-de-la-poblacion-en-Colombia-sufre-de-alguna/>
 35. Palmezano J, Figueroa C, Rodríguez R, Plazas L. Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia. *Med Interna México.* 2018;34:522–35, <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v34i4.1871>.
 36. Londoño J, Peláez I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda J, 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;25:245–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.08.003>.
 37. Espitia G. Prevalencia de las enfermedades reumáticas juveniles en Colombia entre los años 2015-2019. Universidad Javeriana; 2022 [consultado 24 Jul 2023]. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/61092/444-attachment-1655273185.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 38. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: enfermedad por coronavirus (COVID-19) [sitio web de www.paho.org]. 21 de agosto de 2021 [consultado 11 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-21-agosto-2021>
 39. Instituto Nacional de Salud Colombia - Boletines casos COVID-19 Colombia [página web de ins.gov.co]. 2021 [consultado 28 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Paginas/Boletines-casos-COVID-19-Colombia.aspx>
 40. Gobernación del Huila - Emergencia por COVID 19 [página web de www.huila.gov.co]. 2021 [consultado 5 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.huila.gov.co/salud/publicaciones/9522/gobernacion-del-huila-emergencia-por-covid-19/>
 41. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Censo nacional de población y vivienda 2018 [página web de dane.gov.co]. 30 de agosto de 2019 [consultado 8 Sep 2021]. Disponible en: <https://sitios.dane.gov.co/cnpv/#/est.pob>
 42. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: Results of a 3 year survey. *J Rheumatol.* 1996;23:1968–74.
 43. Rosenberg A. Longitudinal analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol.* 2005;32:1992–2001.
 44. Terrell D, Beebe L, Vesely S, Neas B, Segal J, George J. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol.* 2010;85:174–80, <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21616>.
 45. Kamphuis S, Silverman E. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:538–46, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.121>.
 46. Angum F, Khan T, Kaler J, Siddiqui L, Hussain A. The prevalence of autoimmune disorders in women: A narrative review. *Cureus.* 2020;12:e8094, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8094>.
 47. Sohn E. Why autoimmunity is most common in women. *Nature.* 2021;595:51–3, <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-021-01836-9>.
 48. Kühne T, Buchanan G, Zimmerman S, Michaels L, Kohan R, Berchtold W, 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;143:605–8, [http://dx.doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00535-3](http://dx.doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00535-3).
 49. Instituto Nacional de Salud. El Coronavirus en Colombia [página web de coronaviruscolombia.gov.co] 2022 [consultado 30 May 2022]. Disponible en: <https://coronaviruscolombia.gov.co/Covid19/index.html>
 50. 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;323:1239–42, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
 51. Stokes E, Zambrano L, Anderson K, Marder E, Raz K, Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 case surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:759–65, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>.
 52. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report [página web de www.aap.org]. 2022 [consultado 30 May 2022]. Disponible en: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
 53. Dong Y, Mo X, Hu Y. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med.* 2020;58:712–3, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
 54. Murillo E, Aguilar F, Delgado I, Hernandez C. Predictors of laboratory-positive COVID-19 in children and teenagers. *Public Health.* 2020;189:153–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2020.10.012>.
 55. Wurzel D, McMinn A, Hoq M, Blyth C, Burgner D, Tosif S, 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;11:e054510, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054510>.
 56. Chu V, Schwartz N, Donnelly M, Chuey M, Soto R, Yousaf A, 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;182:701–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1827>.
 57. Lindsay L, Secrest M, Rizzo S, Keebler D, Yang F, Tsai L. 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051707>.
58. Lau C, Johns J, Merlene S, Kanya S, Taber A, Melander D, et al. Trends in COVID-19 testing and positivity rates from a mobile testing program in the Phoenix metropolitan area. *J Community Health*. 2021;46:1221–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10900-021-01011-1>.
 59. Naimoli A. Modelling the persistence of Covid-19 positivity rate in Italy. *Socioecon Plann Sci*. 2022;82:101225, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seps.2022.101225>.
 60. Lindsley CB. Seasonal variation in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30:838–9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780300719>.
 61. Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, Carli L, Mosca M. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:518–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30216-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30216-2).
 62. Vacchi C, Meschiari M, Milic J, Marietta M, Tonelli R, Alfano G, et al. COVID-19-associated vasculitis and thrombotic complications: From pathological findings to multidisciplinary discussion. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:147–50, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa581>.
 63. Bonometti R, Sacchi M, Stobbione P, Lauritano E, Tamiazzo S, Marchegiani A, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:9695–7, http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202009_23060.
 64. Bennett J, Brown C, Rouse M, Hoffmann M, Ye Z. Immune thrombocytopenia purpura secondary to COVID-19. *Cureus*. 2020;12:e9083, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.9083>.
 65. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Yesilbag Z, Kart-Yasar K. Severe autoimmune hemolytic anemia in COVID-19 infection, safely treated with steroids. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12:e2020053, <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2020.053>.
 66. Pritchard M, Matthews N, Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1988;27:176–80, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/27.3.176>.
 67. Wong K, Farooq Alam Shah M, Khurshid M, Ullah I, Tahir MJ, Yousaf Z. COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series. *Ann Med Surg*. 2022;74:103249, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103249>.