



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

A repercusión do COVID-19 sobre a patoloxía inflamatoria articular. Revisión bibliográfica.

La repercusión del COVID-19 sobre la patología inflamatoria articular. Revisión bibliográfica.

The impact of COVID-19 on joint inflammatory pathology. A literature review.

Autora: Lucía Pardo Anido

Titor: Jesús Pino Mínguez

Cotitor: Oreste Gualillo

Departamento: Cirugía y especialidades médico-quirúrgicas.

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

Agradecimientos

A mi tutor, el Dr. Jesús Pino, por todo lo que me ha enseñado, por su dedicación e implicación. Gracias por enseñarme la verdadera pasión por la medicina.

A mis padres, por su amor infinito y apoyo incondicional. Gracias por creer en mí, enseñarme a luchar por mis metas y ser la base desde la que todo lo demás es posible.

A mis abuelos, estoy segura de que estaríais muy orgullosos de verme alcanzar mis sueños.

A mis padrinos, por inspirarme a emprender el camino de la medicina.

A mi pareja, gracias por tu ayuda y por ser mi refugio de cariño y paz.

Resumen

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 ha dado lugar a la aparición de patología en diversos sistemas, por ende, este estudio se centra en la repercusión del COVID-19 en la patología inflamatoria articular.

La investigación se basa en una revisión sistemática de la literatura científica disponible en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus, siguiendo las pautas PRISMA. Se analizaron un total de 58 artículos que describen 92 casos de artritis tras la infección por SARS-CoV-2, contemplando aspectos como la distribución por sexos, el origen étnico, el periodo hasta el inicio de los síntomas articulares, las articulaciones afectadas, los métodos diagnósticos y los tratamientos administrados.

Los resultados muestran que la artritis post-COVID-19 afecta predominantemente a individuos en la cuarta década de la vida, con una distribución casi equitativa entre ambos sexos. Los síntomas articulares suelen manifestarse aproximadamente un mes después del inicio de la infección por el virión, siendo las articulaciones más frecuentemente afectadas, la rodilla, el tobillo y la muñeca, sin embargo, el reporte de manifestaciones extraarticulares ha sido escaso. En relación a los métodos diagnósticos, los marcadores serológicos resultaron negativos en la mayoría de los individuos de la muestra.

El manejo terapéutico más común incluye el tratamiento combinado de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides. La mayoría de los pacientes reportaron una evolución benigna, con resolución de los síntomas en aproximadamente un mes. No obstante, un pequeño porcentaje de casos presenta una evolución más prolongada y complicada, requiriendo el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) y, en algunos casos terapias biológicas o intervenciones quirúrgicas.

Palabras clave: Artritis reactiva, artritis postinfecciosa, artritis post-COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19.

Resumo

A pandemia causada polo SARS-CoV-2 deu lugar á aparición de patoloxía en diversos sistemas, polo que este estudo céntrase na repercusión do COVID-19 na patoloxía inflamatoria articular.

A investigación basease nunha revisión sistemática da literatura científica dispoñíbel nas bases de datos PubMed, ScienceDirect e Scopus, seguindo as pautas PRISMA. Analízanse un total de 58 artigos que describen casos de artritis tras a infección polo SARS-CoV-2, contemplando aspectos como a distribución por sexos, a orixe étnica, o período ata o inicio dos síntomas articulares, as articulacións afectadas, os métodos diagnósticos e os tratamentos empregados.

Os resultados mostran que a artritis post-COVID-19 afecta predominantemente a individuos na cuarta década da vida, cunha distribución casi equitativa entre ambos sexos. Os síntomas articulares adoitan manifestarse aproximadamente un mes despois do inicio da infección polo virión, sendo as articulacións máis frecuentemente afectadas, o xeonllo, o nocello e a muñeca, con todo, o reporte de manifestacións extraarticulares foi escaso. En relación aos métodos diagnósticos, os marcadores serolóxicos resultaron negativos na maioría dos individuos da mostra.

O manexo terapéutico máis común inclúe o tratamento combinado de antiinflamatorios non esteroideos (AINE) e corticoides. A maioría dos doentes reportaron unha evolución benigna, con resolución dos síntomas en aproximadamente un mes. Con todo, unha pequena porcentaxe de casos presentaron unha evolución máis prolongada e complicada, requirindo o uso de fármacos antirreumáticos modificadores da enfermidade (DMARD) e, nalgúns casos, terapias biolóxicas ou intervencións quirúrxicas.

Palabras chave: Artritis reactiva, artritis postinfecciosa, artritis post-COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19.

Abstract

The pandemic caused by SARS-CoV-2 has led to the emergence of pathology in various systems; therefore, this study focuses on the impact of COVID-19 on inflammatory pathology. The research is based on a systematic review of the scientific literature available in the PubMed, ScienceDirect and Scopus databases, following PRISMA guidelines. A total of 58 articles describing cases of arthritis following SARS-CoV-2 infection were analyzed, considering aspects such as sex distribution, ethnic origin, time until the onset of joint symptoms, affected joints, diagnostic methods and treatments administered.

The results show that post-COVID-19 arthritis predominantly affects individuals in their fourth decade of life, with an almost equal distribution between both sexes. Joint symptoms typically appear approximately one month after the onset of the infection by the virion, with the most frequently affected joints being the knee, ankle and wrist. However, reports of extra-articular manifestations have been scarce. Regarding diagnostic methods, serological markers were negative in the majority of the individuals in the sample.

The most common therapeutic management includes the combined treatment of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and corticosteroids. Most patients reported a benign course, with symptom resolution in approximately one month. However, a small percentage of cases show a more prolonged and complicated course, requiring the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) and, in some cases, biological therapies or surgical interventions.

Keywords: Reactive arthritis, post-infectious arthritis, post-COVID-19 arthritis, SARS-CoV-2, COVID-19.

Abreviaturas

OMS	Organización Mundial de la Salud
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina II
RBD	Dominio de unión al receptor
ARN	Ácido ribonucleico
RTC	Complejo replicasa transcriptasa
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
TLR	Receptores tipo Toll
NF-Kb	Factor nuclear Kappa B
IFN	Interferón
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad
ReA	Artritis reactiva
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Enzimoimmunoanálisis de adsorción
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
FR	Factor reumatoide
ANA	Anticuerpos antinucleares
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
VCA	Antígeno de la cápside viral
MVC	Vasculitis crioglobulinémica mixta
VHC	Virus de la Hepatitis C
SNC	Sistema nervioso central
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
IFD	Interfalángica distal
IFP	Interfalángica proximal

MTP	Metatarsofalángica
MCP	Metacarpofalángica
Anti-CCP	Anticuerpos antipéptidos citrulinados
CDC	Centro de control y prevención de enfermedades
ACR	Colegio Americano de Reumatología

ÍNDICE

Resumen	3
Resumo	4
Abstract	5
1. Introducción	11
1.1 Datos epidemiológicos del COVID-19	11
1.2 El SARS-CoV-2	11
1.2.1 Taxonomía y filogenética	11
1.2.2 Bases genéticas y moleculares	12
1.2.3 Mecanismo de patogénesis	12
1.2.4 Respuesta inmune	13
1.3 Artritis reactiva o postinfecciosa	15
1.3.1 Definición y epidemiología	15
1.3.2 Otros virus implicados	15
2. Justificación y objetivos	20
2.1 Objetivos primarios	20
2.2 Objetivos secundarios	20
3. Material y métodos	21
3.1 Criterios de elegibilidad	21
3.2 Estrategia de búsqueda	21
3.3 Elementos recogidos	21
3.4 Métodos de síntesis	22
4. Resultados	23
4.1 Resultados de la búsqueda	23
4.2 Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda	23
4.3 Análisis de los artículos	23
5. Discusión	32
5.1 Epidemiología	32
5.2 Manifestaciones	33
5.3 Fisiopatología	34
5.4 Diagnóstico	35
5.5 Tratamiento y resultados	36

6. Limitaciones de la revisión	38
7. Conclusión.....	39
8. Bibliografía	40
9. Anexos	50

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1 DIAGRAMA DE FLUJO DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	23
ILUSTRACIÓN 2 DISTRIBUCIÓN POR SEXO	24
ILUSTRACIÓN 3 FRECUENCIA DE AFECTACIÓN ARTICULAR	25
ILUSTRACIÓN 4 AFECTACIÓN POR REGIÓN GEOGRÁFICA.....	25
ILUSTRACIÓN 5 FRECUENCIA DE SIMETRÍA Y BILATERALIDAD.....	26
ILUSTRACIÓN 6 FRECUENCIA DE MARCADORES	28
ILUSTRACIÓN 7 ANÁLISIS DEL LÍQUIDO SINOVIAL	30

1. Introducción

La pandemia de COVID-19, producida por el virus del SARS-CoV-2, supuso un desafío colosal para la comunidad científica a nivel mundial dada su rápida propagación y la intensa presión que ejerció sobre los sistemas sanitarios. Debido a su tropismo principal por el sistema respiratorio, destaca la producción científica a este nivel, pero esta infección ha demostrado su manifestación clínica en distintos niveles.

1.1 Datos epidemiológicos del COVID-19

En diciembre de 2019, el hospital de Wuhan identifica numerosos casos de infecciones respiratorias agudas de origen desconocido, de los cuales un elevado porcentaje eran graves. El 3 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud publica un documento en el cual se recogen 44 casos de neumonía catalogada como de origen desconocido, de los cuales 11 de ellos cursaban de forma grave y, finalmente, el día 8 de enero de 2020, se identifica en China la secuencia genética del patógeno, identificándolo como un coronavirus. [1]

Los casos de infección respiratoria aguda se extienden globalmente de forma exponencial, declarando la OMS el 11 de marzo de 2020 el estado de pandemia, con un total de 144 países afectados. Las regiones con un mayor número de casos, ordenados de forma decreciente, han sido Estados Unidos, India, Brasil, Rusia y Reino Unido. [1]

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan, situada en la provincia de Hubei (China) transmitió al Ministerio de Sanidad de España en informe preliminar sobre una serie de casos de origen desconocido, confirmándose el primer caso de COVID-19 en territorio español el 31 de enero de 2020 en La Gomera (Islas Canarias), vinculado a un turista de nacionalidad alemana. [2]

El agente infeccioso causante de esta enfermedad emergente era similar a sus antecesores, el SARS-CoV o MERS-CoV. Sin embargo, se distinguió principalmente por un índice de reproducción básico (R_0) más elevado, medida epidemiológica calculada mediante la estimación del número de individuos que una persona infectada puede contagiar, y por una tasa de mortalidad comparativamente menor, entorno al 3,8%. Dada su similitud genética del 79% con el SARS-CoV original, el virus fue denominado SARS-CoV-2, siguiendo los principios de filogenia y taxonomía. [3,4]

1.2 El SARS-CoV-2

1.2.1 Taxonomía y filogenética

En 1965, se identifica por primera vez un coronavirus humano, nombrándolo de esta manera en virtud de sus características morfológicas como su estructura esférica con un tamaño que fluctúa entre 60 y 140 nm y sus proyecciones (glucoproteínas espiculares) desde la superficie que se asemejan a una corona, justificando, de este modo, la asignación del término coronavirus. [5]

Los coronavirus, pertenecen a la familia de los Coronaviridae, enmarcados en la orden de los Nidovirales, se dividen genotípicamente y serológicamente en cuatro grupos: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Dentro de esta clasificación, el SARS-CoV-2 se encuentra dentro de la familia de los Betacoronavirus, más concretamente, en la subfamilia de los Sarbecovirus. [6]

Los primeros coronavirus humanos se identificaron en la década de los 60, conocidos como HCOV-229E y HCOV-OC43, responsables de infecciones respiratorias leves. Sin embargo, tras la pandemia del 2002 cuyo agente patógeno se identificó como SARS-CoV, se lleva a cabo una investigación donde se logran identificar dos nuevos virus, HCOV-NL36 y HCOV-HKU1. En el panorama actual, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 se han sumado a la lista. Los cuatro primeros coronavirus identificados, es decir, el HCOV-229E, HCOV-OC43, HCOV-NL63 y HCOV-HKU1, se encuentran ampliamente distribuidos y son responsables de aproximadamente un tercio de las infecciones respiratorias de las vías altas y resfriados comunes. A pesar de su alta prevalencia, en individuos inmunodeprimidos pueden llegar a producir cuadros más graves como bronquiolitis o neumonías. [7] Estos patógenos no fueron considerados de alta virulencia hasta noviembre de 2002 cuando en la ciudad de Foshan (China) se reporta un estallido de casos de neumonías atípicas en las cuales se identifica como agente etiológico el coronavirus SARS-CoV, cuya principal vía de transmisión descrita fueron las gotas respiratorias por el contacto cercano con personas contagiadas. En julio de 2003, la epidemia se declara extinta y deja en su historia una mortalidad total del 9,7%. [3,4]

En 2012, se identifica en Jeddah, ciudad de Arabia Saudí, la primera muerte por el coronavirus MERS-CoV, el cual ha provocado diversos brotes esporádicos siendo la región arábiga la más afectada. Este patógeno, a diferencia del SARS-CoV y SARS-CoV-2, presenta una tasa de mortalidad más alta (34,3%). [3] De modo que, el SARS-CoV, SARS-CoV-2 y el MERS-CoV han sido los principales agentes etiológicos de pandemias recientes. [7]

1.2.2 Bases genéticas y moleculares

En relación a su estructura molecular, el virión está formado por una nucleocápside (N) y una envoltura externa, la cual alberga las principales proteínas estructurales: La proteína Spike (S), la proteína de membrana (M), la proteína de envoltura (E) y las proteínas accesorias como la proteína hemaglutinina esterasa (HE) o la proteína 3, entre otras. [8] En el interior de la nucleocápside, se aloja el material genético formado por ARN monocatenario no segmentado con polaridad positiva. [6,9]

1.2.3 Mecanismo de patogénesis

El SARS-CoV-2 pone en marcha una serie de mecanismos patogénicos complejos que se manifiestan a través de tres procesos fundamentales: Inflamación local, respuesta sistémica aguda y respuesta sistémica crónica de baja intensidad. Estos procesos son especialmente críticos en pacientes con comorbilidades como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo II o en personas de edad avanzada, donde la severidad de la infección tiende a ser mayor.

Desde el punto de vista de la interacción virus-célula, el SARS-CoV-2 utiliza principalmente tres estrategias para su mecanismo patogénico:

1. Receptores celulares para la entrada viral: El virus se une a las células diana mediante su proteína de membrana Spike, que interactúa con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2)
2. Aprovechamiento de recursos celulares para la replicación viral.
3. Inhibición de la respuesta antiviral.

A nivel sistémico, el virus usa diferentes medios para frenar la respuesta inmune del huésped:

1. Inhibición del efecto antiviral del interferón tipo I y tipo III.
2. Interrupción de las vías de señalización del estrés celular, impidiendo que la célula adopte medidas de emergencia contra la infección viral.

Para que se produzca la colonización viral de las células debe existir interacción entre el virus y los receptores de ECA2, esta unión explica la especificidad y el tropismo del virus, así como, las manifestaciones clínicas y complicaciones derivadas del COVID-19. Estos receptores se encuentran ampliamente distribuidos, hallándose en pulmón, corazón vasos sanguíneos, intestino, hígado, cerebro y páncreas. A nivel pulmonar, cobra especial importancia su acción, específicamente, en los neumocitos tipo II que representan el 10% de las células alveolares y llevan a cabo una intensa acción metabólica, siendo los responsables de la producción de surfactante pulmonar. [10]

La proteína Spike está formada por dos subunidades (S1 y S2, respectivamente). La subunidad S1 es la encargada de la interacción con el receptor ECA2 mediante un dominio de unión al receptor (RBD), por otro lado, la subunidad S2 es la responsable de la anexión entre la membrana del virus y la de la propia célula. [11]

Para finalizar el proceso de entrada, se produce la proteólisis de la proteína Spike en dos posiciones de la subunidad S2, permitiendo el desacople de la región de unión al receptor de la subunidad S1 del receptor ECA2. [12]

Una vez se completa la entrada del virión en la célula diana, este pierde la nucleocápside, permitiendo la liberación del ARN viral al citoplasma, que actuará como ARN mensajero y a través del cual se llevará a cabo la transcripción directa. Esta transcripción se produce a través de ORF1a y ORF1ab ubicados en el extremo 5' del genoma viral, dando lugar a las poliproteínas pp1a y pp1ab. [12] Estas poliproteínas una vez procesadas proteolíticamente por proteasas forman 16 proteínas no estructurales conocidas como nsps esenciales para la formación del complejo replicasa transcriptasa (RTC), encargado de llevar a cabo la replicación del genoma viral y sintetizar ARNm subgenómicos a partir de los cuales se codifican las proteínas estructurales, nucleocápside y proteínas accesorias que serán ensambladas en el aparato de Golgi. [12,13,14,15]

1.2.4 Respuesta inmune

La respuesta inmune innata juega un papel clave en la defensa frente a las infecciones virales mediante la utilización de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) para reconocer componentes moleculares típicamente asociados a patógenos (PAMP). [15] A nivel particular, el SARS-CoV-2 es reconocido a nivel endosomal por TLR específicos como TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9; mientras que, a nivel citosólico es identificado por RIG-1, MDA-5 y LGP2. [11,15,16,17]

De este modo, se produce la activación de diferentes vías de señalización y de factores de transcripción como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), la proteína activadora (AP-1), el factor regulador del interferón 3 y 7 (IRF3 e IRF7, respectivamente), lo que resulta en su translocación al núcleo induciendo, de este modo, la expresión de citocinas proinflamatorias, citoquinas e interferón tipo 1.

Por un lado, el factor nuclear kappa B y la proteína activadora (AP-1) llevan a cabo la estimulación de genes que codifican proteínas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), citoquinas (il-6, il-1 e il-12) y quimiocinas (CCL2, CXCL8). [15] Por otro lado IRF3 e IRF7, estimulan la producción de interferón tipo 1 (INF- α e IFN- β), esenciales en la respuesta antiviral temprana, impidiendo la replicación y diseminación viral, e induciendo una respuesta inmune adaptativa. [11,15,18]

El INF de tipo 1 es expresado tanto por las células infectadas como por las responsables de la inmunidad innata. Las células infectadas (fibroblastos y células plasmáticas) expresan en mayor medida INF- β , sin embargo, las células de la inmunidad innata producen tanto INF- β como INF- α . [17] Tanto INF- β como INF- α se acoplan a los receptores de IFN disparando una secuencia de señalización celular que culmina en la activación de la transcripción de genes, directamente implicados en la degradación del ARN viral. [19] A pesar de ello, los coronavirus implementan la capacidad de escape inmunitario mediante la modulación descendente de la actividad de dicho interferón, favoreciendo la diseminación viral y, dando como resultado, un daño tisular incrementado.

En respuesta a dicho daño, las células innatas producen citoquinas proinflamatorias (il-1, il-6, TNF) que estimulan la producción de interleuquina 2, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e IFN gamma. [20] Esta tormenta de citoquinas promueve el reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y células T a la zona de infección incrementando exponencialmente el daño tisular. [21]

Así mismo, las células Natural Killer constituyen una pieza fundamental de la inmunidad innata mediante la lisis de las células hospedadoras infectadas a través de la secreción de perforina y granzima, y la apoptosis a través de mecanismos dependientes e independientes de caspasas. [22] Además, estas células actúan como puente entre la inmunidad innata y adaptativa mediante la secreción de interferón gamma, responsable de la estimulación de los linfocitos T CD8+ y la diferenciación de los linfocitos T CD4+ hacia un fenotipo T-helper 1 (Th1). [23]

Una vez superada la barrera de la inmunidad innata, el virus se enfrenta a los complejos mayores de histocompatibilidad clase I y II (HLA tipo 1 y 2) actuando de manera dispar. El HLA clase I actúa presentando fragmentos del virión a los linfocitos T CD8+, encargados de producir la apoptosis de las células infectas, mientras que, el HLA clase II participa en la diferenciación de los linfocitos B y linfocitos T CD4+. [24]

La subpoblación linfocitaria folicular (Tfh) actúan a nivel de los centros germinales, induciendo la proliferación y selección de linfocitos B específicos contra el SARS-CoV2, diferenciándose estos a células plasmáticas productoras de anticuerpos y linfocitos B memoria en el centro germinal, que protegerán al individuo de infecciones futuras ante un nuevo contacto con el virión. [25]

De forma concreta, en la infección grave por SARS-CoV-2, los pacientes presentan una clara linfopenia lo cual dificulta la capacidad de la respuesta inmune adaptativa y, consecuentemente, activaría repetidamente la respuesta inmune innata favoreciendo la expresión de mediadores proinflamatorios. [26]

1.3 Artritis reactiva o postinfecciosa

1.3.1 Definición y epidemiología

La artritis reactiva o postinfecciosa (ReA) es una enfermedad reumática inflamatoria clasificada dentro de las espondiloartritis caracterizada por una sinovitis estéril en el contexto de una infección extraarticular a distancia en un sujeto predispuesto genéticamente. Comúnmente, dicha condición es el resultado de infecciones bacterianas o víricas que afectan al sistema genitourinario o gastrointestinal. [27]

Fue descrita en 1916 por el médico Hans Reiter como una oligoartritis con uretritis y conjuntivitis tras una enterocolitis hemorrágica. [28]

Los organismos más frecuentemente implicados en la etiopatogenia de dicha artritis derivados de la afectación gastrointestinal son *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Shigella*, por otro lado, los patógenos con mayor incidencia en la ReA tras una infección urogenital es la *Chlamydia trachomatis*. [29]

En relación a los datos epidemiológicos de esta patología inflamatoria, varían debido a la falta de consenso a nivel internacional de los criterios diagnósticos, así como, la ausencia de biomarcadores específicos y a las diferentes ubicaciones geográficas que predisponen de forma particular a múltiples patógenos. [27]

Se estima una prevalencia de 40.000 casos por cada 100.000 habitantes, con una mayor incidencia en el grupo etario comprendido entre los 20 y 40 años. Respecto al género, se observa una mayor incidencia en individuos de sexo masculino tras una infección urogenital, mientras que, la incidencia se homogeniza entre ambos sexos cuando la infección proviene de una etiología gastrointestinal. [28]

Con el inicio de la pandemia por COVID-19 en diciembre de 2019, se describe el primer caso de artritis reactiva asociada a COVID-19 en julio de 2020 en un varón de 73 años que acude al servicio de urgencias motivado por un cuadro de astenia, tos seca y fiebre de una semana de evolución, resultando positivas las muestras de exudado nasofaríngeo y orofaríngeo para Sars-CoV-2. Ocho días más tarde de completar el tratamiento con ceftriaxona, azitromicina e hidroxyclorequina, el paciente muestra flogosis en la primera metatarsofalángica y en las interfalángicas distales y proximales izquierdas, continuándose con la afectación de las interfalángicas derechas. Finalmente, se cataloga como artritis reactiva en el contexto de postinfección por SARS-CoV-2. [29]

1.3.2 Otros virus implicados

Los virus constituyen uno de los patógenos principales de las artritis tanto agudas como crónicas. Dentro de este grupo, los virus más comúnmente identificados como agente causal de dicha patología son el parvovirus B19, el virus Epstein-Barr, el virus de la hepatitis, los retrovirus y los alfavirus. [30]

Parvovirus B19

Se trata de un agente viral cuyo material genético está constituido por una sola cadena de ADN y es el responsable etiológico del eritema infeccioso, también conocido comúnmente como “quinta enfermedad”. Este agente infeccioso presenta una incidencia mayor en la población

pediátrica, no obstante, las manifestaciones a nivel articular se observan con mayor frecuencia en la población adulta, donde el 60% de los afectados experimenta artritis o artralgiás, en contraste con el 8% de los casos juveniles. [30,31] Este virus se encuentra globalmente distribuido y la mayoría de los adultos sanos son seropositivos. [32]

En relación a las manifestaciones clínicas, en una gran parte de los casos ocurre de forma totalmente asintomática, sin embargo, dicho agente viral es responsable del eritema infeccioso (menos frecuente en adultos), anemia aplásica, miositis, miocarditis y afectación a nivel del sistema nervioso central, entre otros. [30]

A nivel articular, el virus produce una artritis autolimitada cuya duración tiene una media de 6 a 8 semanas. [30] El patrón típico de afectación en adultos es una poliartitis simétrica de inicio agudo que afecta las articulaciones pequeñas, imitando la artritis reumatoide (AR), concretamente, las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, acompañado de rigidez matutina. Por el contrario, en los niños predomina la artritis oligoarticular asimétrica de grandes articulaciones, con una principal tendencia a la afectación a nivel de la rodilla. [33]

El abordaje diagnóstico se fundamenta en dos estrategias principales: La identificación de anticuerpos IgM e IgG en muestras de suero o tejido mediante el uso de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), complementado por la detección directa de productos virales mediante PCR dirigido a ADN de parvovirus B19. [25] Los anticuerpos IgG aparecen 2 semanas después de la elevación de los títulos de IgM, por lo cual, una detección de títulos elevados de IgG podría significar una infección preexistente. Asimismo, se ha documentado la asociación con títulos bajos de factor reumatoide (FR) y anticuerpos antinucleares (ANA). [30,31]

La sintomatología sigue un curso benigno y autolimitado, pero es susceptible del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y, en caso de artritis severa asociada a viremia persistente, se ha demostrado la respuesta favorable a inmunoglobulina intravenosa. [31,34]

Virus Epstein- Barr (VEB)

El virus del Epstein-Barr, agente causal de la mononucleosis infecciosa, es un virus ADN de la familia de los herpesvirus (HVV-4) con una alta prevalencia a nivel global, alcanzando una tasa de infección superior al 98% en individuos menores a 40 años. [30,35]

En el curso de la infección aguda, la afectación articular, aunque infrecuente, se presenta principalmente en forma de poliartalgias y monoartritis, mostrando una predilección particular por la articulación de la rodilla. [31]

Los pilares diagnósticos fundamentales se componen de técnicas serológicas, aislamiento viral, detección de ácidos nucleicos e inmunocitología, destacando la inmunofluorescencia mediante líneas celulares específicas, como P3HR-1, que se posiciona como el Gold-standard por su alta especificidad.

En relación a los marcadores usados para detectar anticuerpos específicos del VEB, se incluyen IgG del antígeno de la cápside viral (VCA), IgM del VCA y IgG del antígeno nuclear del VEB (EBNA-1 y EBNA-2). En las etapas tempranas de la infección, se registra un aumento de IgG

e IgM contra VCA, así como de EBNA-2. El estado latente de la infección en un huésped no sintomático se manifiesta por concentraciones estables de IgG contra VCA y EBNA-1, con una reducción en los niveles de EBNA-2. La evidencia de una infección anterior se demuestra por la detección de IgG contra VCA y EBNA-1.[30]

El tratamiento de esta artritis autolimitada es exclusivamente sintomático. [30]

Virus de la hepatitis B

Se trata de un virus ADN con transmisión vertical, sexual o por contacto sanguíneo. En aproximadamente un tercio de los individuos infectados por este agente viral se informaron artralgiyas que preceden el desarrollo de ictericia. [30]

La etiopatogenia de la afectación articular radica en el depósito de complejos antígeno-anticuerpo a nivel de la membrana sinovial. [32]

En cuanto a la sintomatología, la artritis puede manifestarse como único signo de la infección por virus de la hepatitis B (VHB), iniciándose de manera abrupta siguiendo un patrón poliarticular simétrico que afecta a las articulaciones interfalángicas proximales, los tobillos, las rodillas y articulaciones metacarpofalángicas. [36]

La duración de los síntomas puede perdurar de días a meses, remitiendo con la aparición de ictericia. Un 25% de los casos muestra una elevación del factor reumatoide (FR), aunque la presencia de hipocomplementemia, reflejada por la reducción de los niveles de C3 y C4, orienta hacia una patología mediada por inmunocomplejos. [37]

Virus de la hepatitis C

Se estima que anualmente entre 3 y 4 millones de personas se contagian del virus de la hepatitis C (VHC). [38]

Se ha reportado que entre el 40 y el 70% de los individuos infectados por VHC presentan al menos un síntoma extraarticular durante su enfermedad, identificándose la artritis en más de un 70% de los casos. [30,39]

Respecto a la afectación articular, se han identificado dos perfiles clínicos diferenciados: Por un lado, una artritis con una distribución poliarticular, no erosiva, con una afectación predominante a nivel de las pequeñas articulaciones y un curso clínico más benigno; y, por otro lado, una artritis oligoarticular que compromete las articulaciones medianas y grandes vinculada a la vasculitis crioglobulinémica mixta (MVC). [40] Asimismo, se ha reportado que la poliartritis con predominio en pequeñas articulaciones puede surgir como una complicación al tratamiento con interferón alfa en pacientes con hepatitis C.

El factor reumatoide resulta positivo en el 80% de los casos, especialmente en aquellos asociados a MVC, además, se ha descrito positividad para anticuerpos antipeptidos citrulinados en un 4'5% de los infectados por VHC. [32]

En pacientes con sintomatología sugestiva de hepatitis viral aguda, se realizará el diagnóstico mediante la detección de anticuerpos IgM contra VHA, HBsAg, anticuerpo IgM contra el

núcleo de la hepatitis B y anticuerpo contra el VHC. En caso de que alguno de ellos, se realiza la confirmación mediante PCR. [32]

Alfavirus

Los alfavirus son virus ARN cuyo principal vector son mosquitos. Estos patógenos se clasifican en: Alfavirus del Nuevo Mundo, asociados a manifestaciones inflamatorias a nivel del sistema nervioso central (SNC), y Alfavirus del Viejo Mundo, relacionado con clínica febril y artralgias. Dentro de este grupo se incluyen el virus del río Ross, el virus del bosque Barmah, O'nyong-nyong, el grupo de virus Sindibis, Mayaro y Chicungunya (CHIKV). [41,42]

Estos virus presentan una distribución geográfica específica, siendo el CHIKV de particular interés debido a la epidemia documentada entre 2004 y 2011 con casos en más de 40 países. [32]

El periodo de incubación de CHIKV es de 2 a 4 días, manifestándose inicialmente con fiebre, mialgia, artralgia, cefalea y erupción cutánea que dura una semana. No obstante, la enfermedad se caracteriza por la persistencia de artritis hasta por 36 meses. [32,43]

La artritis causada por CHIKV es simétrica, autolimitada y afecta con mayor frecuencia a los dedos, muñecas, rodillas y tobillos. En los pacientes que presentan síntomas crónicos, el 80% cursa con brotes recurrentes, mientras que el 20% sufre síntomas continuos. Factores como el sexo femenino, condiciones reumáticas preexistentes y la edad incrementan el riesgo de artralgia prolongada. También se han notificado casos de sinovitis, síndrome del túnel carpiano secundario a hipertrofia sinovial y el fenómeno de Raynaud. [44]

En relación al diagnóstico, se debe hacer despistaje de infección por dicho virus ante un paciente con poliartritis simétrica de inicio reciente y antecedente de viaje a un área endémica. El diagnóstico se establece mediante ensayos serológicos con ELISA de IgM e IgG, y detección de ARN viral mediante PCR con alta especificidad. [30,31]

Retrovirus. Virus de la inmunodeficiencia humana.

La manifestación de poliartralgia o artritis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) oscila entre el 4,5% y el 46%. Dentro del espectro de las artropatías vinculadas al VIH se incluyen las artralgias, la artritis reactiva con afectación asimétrica y una distribución oligoarticular o poliarticular en las articulaciones de los miembros inferiores, la espondiloartritis indiferenciada (dolor a nivel lumbar, hombros y tobillos), el síndrome articular doloroso, y la poliartritis simétrica aguda con afectación de las pequeñas articulaciones. Asimismo, la artritis séptica puede desarrollarse secundaria a la infección por VIH. [45]

Respecto al diagnóstico de la infección por VIH, se realiza el screening mediante un inmunoensayo combinado antígeno-anticuerpo capaz de identificar los anticuerpos contra VIH-1, VIH-2 y el antígeno p24 del VIH-1, realizando la confirmación del diagnóstico mediante la reactividad en la prueba del ácido nucleico para VIH-1. [46]

Durante la infección por VIH se elevan los títulos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y anticuerpos antifosfolipídicos en un 94% de los casos. (47)

2. Justificación y objetivos

La infección por SARS-CoV-2 ha demostrado tener un impacto significativo en la salud pública global, desencadenando una respuesta inmunológica hiperactiva que no solo está dirigida contra el virus, sino que también promueve una inflamación sistémica. Esta respuesta puede manifestarse en una variedad de síntomas y complicaciones a largo plazo, incluidas las musculoesqueléticas. La justificación de esta revisión bibliográfica se centra en la necesidad de estudiar y comprender las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 a nivel musculoesquelético, específicamente, la aparición de artritis reactiva y sinovitis, con la finalidad de mejorar el enfoque diagnóstico y terapéutico de las complicaciones postvirales. Estas patologías afectan a la calidad de vida de los pacientes, así como, producen un incremento de carga sobre los sistemas de salud.

La hipótesis central de esta revisión es que el SARS-CoV-2 está implicado en la patogénesis de la artritis reactiva en un subconjunto de pacientes, a través de mecanismos inmunopatológicos que incluyen el mimetismo molecular y la liberación descontrolada de una tormenta de citoquinas proinflamatorias.

2.1 Objetivos primarios

1. Determinar la incidencia de artritis reactiva y sinovitis en pacientes que han sido infectados por SARS-CoV-2.
2. Analizar los mecanismos inmunopatológicos subyacentes de la patogénesis de la artritis reactiva post-COVID-19.
3. Estudiar la especificidad de los anticuerpos desarrollados en pacientes con artritis reactiva post-COVID-19.
4. Identificar el tratamiento más efectivo para la artritis reactiva post-COVID-19.

2.2 Objetivos secundarios

1. Investigar la influencia del origen étnico en la incidencia y afectación de la artritis reactiva post-COVID-19.
2. Analizar la relación entre la artritis reactiva post-COVID-19 y el sexo de los pacientes.

3. Material y métodos

3.1 Criterios de elegibilidad

Se recogen todos aquellos reportes de casos de acceso abierto en los que se describe la aparición de artritis postinfecciosa tras la infección por SARS-CoV-2. Se seleccionan los artículos en inglés, castellano, alemán, portugués, catalán y francés. Todos los artículos con un nivel de evidencia I-IV según el Centro de Medicina Basada en la Evidencia fueron considerados. Se descartan los artículos basados en investigaciones clínicas realizadas en animales, in vitro, estudios computacionales o cadavéricos.

3.2 Estrategia de búsqueda

Esta revisión bibliográfica ha sido realizada siguiendo los principios establecidos en la guía PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se establece el siguiente algoritmo:

- La artritis reactiva tras la infección por COVID: Incidencia.
- Fisiopatología de la artritis reactiva post-COVID-19.
- Diagnóstico y manejo.
- Resultados.

En febrero de 2024 se accede a las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus. Para llevar a cabo la búsqueda, se aplica una combinación de términos claves utilizando los operadores booleanos AND/OR de la siguiente manera: (Covid-19 OR Sars-CoV-2 OR Coronavirus 2019 OR Post-Covid-19) AND (Reactive arthritis OR postinfectious arthritis OR inflammatory arthritis OR seronegative arthritis OR acute arthritis)

3.3 Elementos recogidos

Esta revisión bibliográfica está realizada siguiendo las pautas PRISMA según la última actualización de 2020. Se accede a todas las investigaciones clínicas que describen la aparición de patología articular tras la infección por el virión SARS-CoV-2. En febrero de 2024, se accede a la base de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus. Se recoge el autor, título, año y revista de publicación. En relación a la enfermedad por COVID-19 se extrajeron los siguientes datos sobre la gravedad y el manejo: Pruebas de confirmación de infección por SARS-CoV-2, régimen de hospitalización (domiciliario o ambulatorio) y la necesidad de ventilación mecánica. En cuanto a la artritis postinfecciosa, recoge el tiempo transcurrido entre la infección por SARS-CoV-2 y el inicio de síntomas de la artritis (en días), el tipo de presentación (unilateral/bilateral y simétrica/asimétrica), las articulaciones afectadas, presencia de sinovitis o entesitis, medios diagnósticos utilizados (anamnesis, exploración física, pruebas de imagen, artrocentesis y examen del líquido sinovial mediante microscopio de luz polarizada y cultivo, y determinación de anticuerpos), tratamiento administrado y evolución.

3.4 Métodos de síntesis

Se recogen los datos en una tabla de Excel a partir de la cual se realiza el análisis estadístico mediante el software SPSS.

4. Resultados

4.1 Resultados de la búsqueda

El resultado total de la búsqueda fueron 3.480 registros. Se descartan un total de 35 artículos duplicados. A los restantes, se les aplican los criterios de elegibilidad, resultando un total de 2.048, y de los cuales se seleccionan e incluyen en esta revisión sistemática un total de 58 artículos.

4.2 Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda

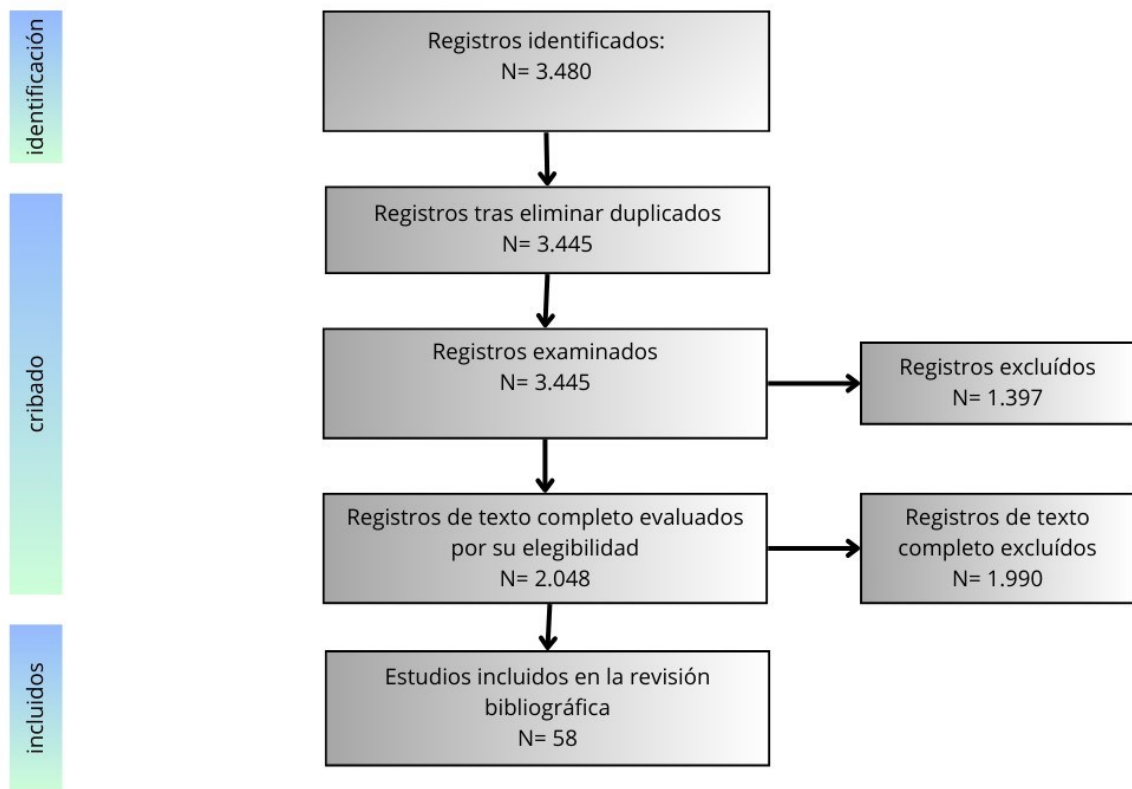


Ilustración 1 Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda

4.3 Análisis de los artículos

Analizamos una muestra total de 92 pacientes, a partir de la tabla 1 podemos concluir que la edad promedio son 40,3 años, sugiriendo que la mayor afectación se da en edades medias de la

vida. La moda, o edad más frecuente, se sitúa en los 37 años, indicando que la concentración de casos es mayor en este grupo etario. Sin embargo, la dispersión por edades reflejada por la desviación típica, aproximadamente 18 años, demuestra una amplia variabilidad en la edad de afectación. En cuanto a la distribución por sexo, a partir de la tabla 2, obtenemos una distribución casi equitativa entre hombres y mujeres, con un leve predominio femenino representado con un 52,2% frente al 47,8% representado por el sexo masculino.

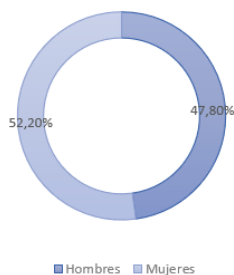


Ilustración 2 Distribución por sexo

En relación al tiempo transcurrido en días desde el inicio de los síntomas de la infección por SARS-CoV-2 y el inicio de la sintomatología articular ha sido analizada en la tabla 3 en un total de 83 pacientes, al ser eliminados 9 de los casos por no disponer de la información buscada. De esta muestra, podemos extraer que la media de días transcurridos desde el inicio de la infección son 27 días, con una variación de aproximadamente 25 días, como indica la desviación típica. Esto nos sugiere que los síntomas pueden manifestarse un mes más tarde del inicio de la infección, aunque nuestro estudio abarque un rango desde 0 días (50) a 168 días (47).

Con respecto al diagnóstico virológico, lo dividimos en dos, el diagnóstico de infección activa en el momento de presentar afectación articular y diagnóstico de infección previas por SARS-CoV-2. En la tabla 4 se estudia el diagnóstico de la infección activa, resultando en el 68,5% de los casos negativo (denominado como 0) frente al 31,5% de los individuos con resultados positivos, por el contrario, en la tabla 5, observamos que el 96,7% de los casos de nuestra muestra presentó un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 previo al inicio de la sintomatología de índole articular. Así mismo, el análisis de la necesidad de hospitalización mostrado en la tabla 6, revela que tan solo una minoría, el 20,7% requirió el manejo intrahospitalario de la infección por SARS-CoV-2, frente a un 79,3% manejado de forma ambulatoria, lo que sugiere una evolución de la enfermedad benigna.

Del análisis estadístico de la frecuencia de afectación de las distintas articulaciones en la tabla 7, sobresale la implicación de la articulación femorotibial, que constituye el 25,4% de la muestra total. Le siguen en frecuencia la afectación de la articulación peroneoastagalina (18%), la radiocarpiana (16,1%) y la sacroilíaca (8,8%). En contraste, las articulaciones menos afectadas fueron las costovertebrales e interfalángicas distales, con prevalencias del 0,5% y 2%, respectivamente. Con un rango medio de afectación, nos encontramos las metacarpofalángicas (7,3%), las interfalángicas proximales (6,8%), metatarsfalángicas (5,4%), la humeroulnar (4,9%) y la articulación glenohumeral (4,9%). Deducimos así, que la artritis post-covid-19 se

caracteriza por una afectación predominantemente periférica. Así mismo, tan solo 6 de los pacientes de la muestra presentan más de cuatro articulaciones afectadas, por lo que existe un predominio de distribución oligoarticular frente a poliarticular.

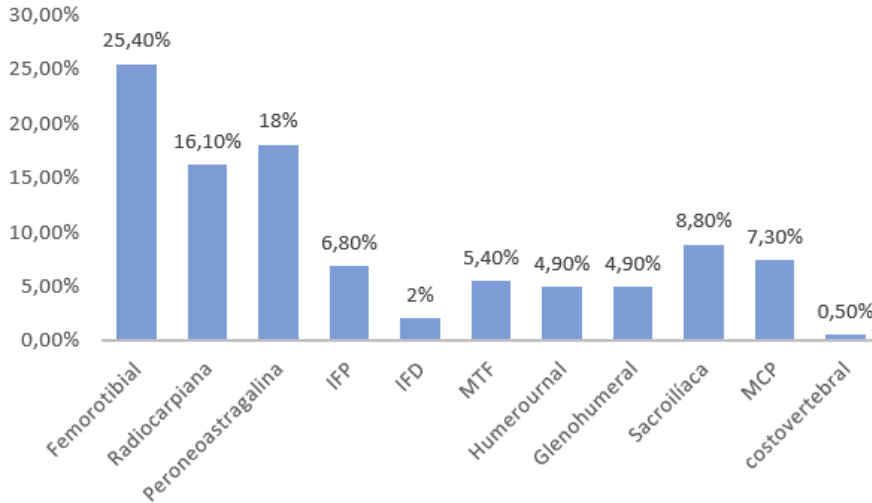


Ilustración 3 Frecuencia de afectación articular

Tras el estudio de la tabla 8 donde se detalla el origen de los pacientes, podemos comprobar que la zona con un mayor reporte de casos es Asia del sur con un total de 34 casos, representando el 37% de la cohorte total, seguido de Europa del Sur (14,1%), América del norte (13%), Europa del norte (10,9%) y Oriente próximo (10,9%). En cambio, las zonas con un menor número de casos descritos son África occidental, América del Sur y Asia Central, con un 1,1%, 2,2% y 2,2% respectivamente.

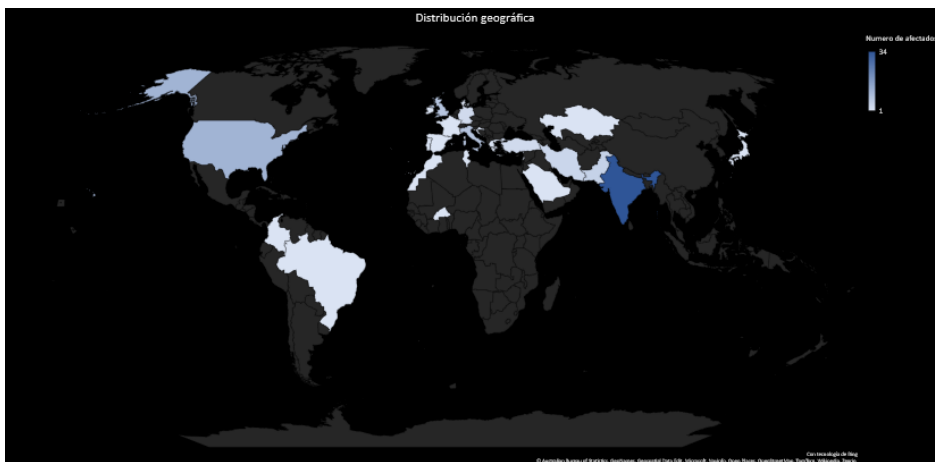


Ilustración 4 Afectación por región geográfica

Se estudia la posible relación entre la predilección de afectación de una articulación y el origen del paciente, mediante el análisis de la tabla 9, obtenemos un p valor igual 0,551 por lo que se rechaza la hipótesis de interrelación entre ambas variables. De modo que, el análisis proporciona una visión integral de la distribución geográfica de las diferentes manifestaciones articulares en los pacientes afectados por artritis reactiva secundaria a la infección por SARS-CoV-2, aunque no se encontraron evidencia de interrelación estadísticamente significativa entre el origen y la articulación afecta.

A partir de la tabla 18, donde se refleja la frecuencia de presentación unilateral frente a la presentación bilateral, podemos observar que de la muestra de 92 pacientes tan solo 30 presentaron sintomatología articular de forma unilateral, un 32,6%, sugiriendo una afectación predominantemente bilateral representada por un 67,4%. Así mismo, podemos observar en la tabla 19 que 48 de los pacientes, un 52,2% del porcentaje, mostraron afectación simétrica, frente a los 44 pacientes con afectación asimétrica, representando el 47,8%. De modo que la presentación más frecuente es una artritis oligoarticular bilateral simétrica.

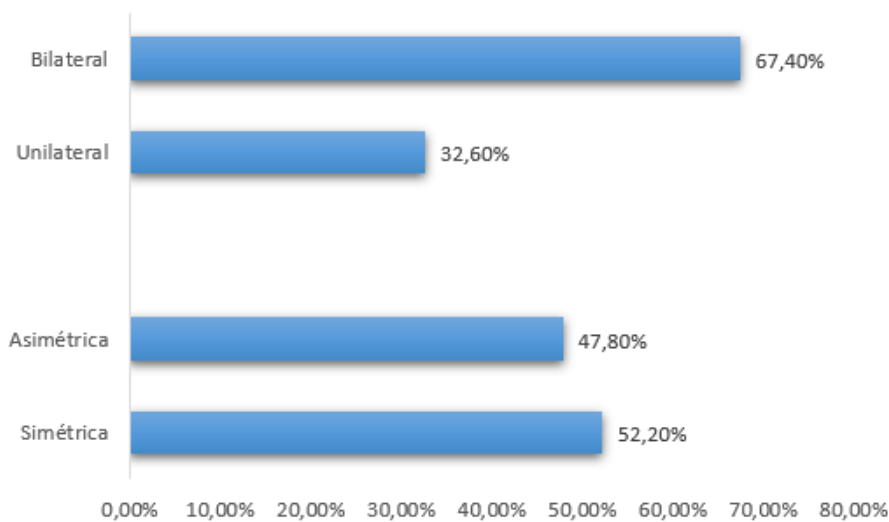


Ilustración 5 Frecuencia de simetría y bilateralidad

Con respecto a las manifestaciones extraarticulares (tabla 20), sintomatología que puede reflejar el alcance sistémico y la gravedad de las patologías articulares inflamatorias, se encontró que el 70,7% de los casos no presentaron estos síntomas. Mientras que, el 29,3% restante de la cohorte evidenció una o más de estas manifestaciones clínicas. Dentro de las manifestaciones reportadas, la más común fue el exantema eritematoso (7,6%), seguido de mialgia y conjuntivitis, ambas con representadas por un 4,3%.

Se realiza la evaluación de la presencia de rigidez articular, según los datos recogidos en la tabla 21, la mayoría de los individuos, que representa un 75% del total, no ha experimentado rigidez, mientras que el 25% de los sujetos reportaron este síntoma. De igual modo, se estudia la presencia de entesitis o sinovitis en la tabla 22, donde la población estudiada nos arroja que

un 60,9% de los individuos no muestra evidencia de entesitis o sinovitis (nombrado como 0), mientras que el 39,1% presentó síntomas (indicado como 1). Estos resultados revelan que la mayoría de sujetos no presenta signos de rigidez matutina, entesitis o sinovitis.

En relación a los estudios serológicos, se realiza el estudio de frecuencia de positividad de los anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP), anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR). En primer lugar, en la tabla 20, se realiza el análisis de la frecuencia de los anticuerpos antipéptidos citrulinados. De la muestra de 92 pacientes, 21 sujetos no fueron sometidos a este examen, de los 71 restantes, una proporción significativa, correspondiente al 73,9% presentó resultados negativos, frente al 3,3% con resultados positivos en este marcador. Unido al análisis anterior, se investiga si existe correlación entre la presencia de anticuerpos anti-CCP, marcador específico de la artritis reumatoide y la presencia de rigidez articular mediante una tabla cruzada. Para el estudio de la interrelación entre la presencia de anticuerpos anti-CCP y la aparición de rigidez articular, se elabora la tabla 21, en la cual se excluye la variable "no realizado" del marcador anti-CCP. En los resultados de la prueba anti-CCP, la mayoría de los casos negativos no presentó rigidez articular (50 de 68), mientras que un número menor sí la presentó (18 de 68). Los casos positivos para anti-CCP fueron únicamente 3, de los cuales solo 1 presentó rigidez matutina. Para evaluar la significación estadística de la relación causal entre la positividad de anti-CCP y la presencia de rigidez, se realiza una prueba chi-cuadrado de Pearson. El resultado del valor de significación asintótica (p) es 0,793, concluyendo que no existe evidencia suficiente para afirmar que existe una asociación significativa entre las dos variables. Se incluyen, también, la razón de verosimilitud y la asociación lineal por lineal, con valores p de 0,797 y 0,794, respectivamente, lo cual apoya la conclusión inicial sugerida por la prueba de Pearson.

Respecto a la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), la muestra se distribuye de la siguiente forma según los valores arrojados en la tabla 22, un 71,7% de los sujetos presentan resultados negativos, frente al 3,3% que mostró positividad. Así mismo, un 25% de los casos no han sido sometidos a dicha prueba, representando un total de 23 de los 92 sujetos de la muestra estudiada. Del mismo modo, se analiza la interrelación entre la positividad de los anticuerpos antinucleares y la presencia de rigidez, a partir del desglose de la tabla 23 en la cual se ha eliminado la variable "no realizado". Entre los sujetos que resultaron positivos para los ANA, solo uno experimentó rigidez, en contraste con los 15 sujetos que resultaron negativos para dichos anticuerpos, pero sí presentaron este síntoma. Aplicamos de nuevo, el test de chi-cuadrado de Pearson, cuyo valor p es igual a 0,670. Esto sugiere la ausencia de asociación estadísticamente significativa entre la presencia de ANA positivo y la rigidez articular.

En cuanto a la distribución de la presencia de la positividad para factor reumatoide (FR) analizada en la tabla 24, un 12% de los pacientes no realizaron la prueba, el 81,5% obtuvo resultado negativo, y un 6,5% reveló resultados positivos para dicho marcador. De igual forma, se analiza la interrelación entre la presencia de rigidez articular y la positividad del factor reumatoide, mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson en la tabla 25, en la cual se ha suprimido la variable "no realizado", extrayendo un valor de p de 0,191, proporcionando evidencia para rechazar la hipótesis de relación de asociación entre la positividad del factor reumatoide y la presencia de rigidez articular.

Del mismo modo, se analiza la relación de asociación entre la positividad en los marcadores serológicos, anticuerpos antipéptidos citrulinados, anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide y la presencia de patología inflamatoria sinovial o entesitis. En la tabla 26 se estudia la interrelación entre los anti-CCP y la presentación de sinovitis o entesitis excluyendo los pacientes en los que no se ha realizado el estudio de dicho marcador, donde podemos comprobar que del total de 3 pacientes con positividad para anti-CCP, ninguno evidenció datos de sinovitis o entesitis, frente a los 29 casos con presencia de sinovitis o entesitis que resultaron negativos en anticuerpos anti-CCP. Para evaluar dicha hipótesis de interrelación entre ambas variables categóricas, utilizamos la prueba chi-cuadrado de Pearson que nos ofrece un valor p de 0,141, resultando en el rechazo de esta relación de asociación. Se realiza el mismo procedimiento para analizar la relación entre la positividad para ANA y la presencia de sinovitis o entesitis, observando en la tabla 27 que, del total de los 3 individuos positivos para dicho marcador, 2 reportaron datos de sinovitis o entesitis, frente a los 22 casos con presencia de dicha inflamación siendo negativos en el marcador y, siendo eliminados de dicho estudio los pacientes que no habían sido sometidos al estudio de este. Mediante la aplicación de la prueba de chi-cuadrado obtenemos un valor p de 0,236, demostrándose la ausencia de interrelación entre ambas variables. Por último, se lleva a cabo el análisis de la relación con la positividad en el factor reumatoide, extrayendo a partir de la tabla 28 que, del total de 6 pacientes con factor reumatoide positivo, uno presenta evidencias de sinovitis o entesitis, sin embargo, de los 75 pacientes con FR negativo, 32 presentaron datos de patología inflamatoria a nivel de membrana sinovial o entesis, así mismo, se excluyen de dicho estudio los individuos que no han sido sometidos al análisis de la presencia de factor reumatoide. Empleando la prueba de chi-cuadrado, con un valor de p igual a 0,212, se puede inferir la ausencia de interrelación.

De modo que, a partir de los datos obtenidos, se puede concluir que no existe relación de asociación entre la positividad en los marcadores serológicos (anti-CCP, ANA, FR) y la experimentación de patología inflamatoria sinovial o entesitis, así como, la ausencia de vinculación con el desarrollo de rigidez articular.

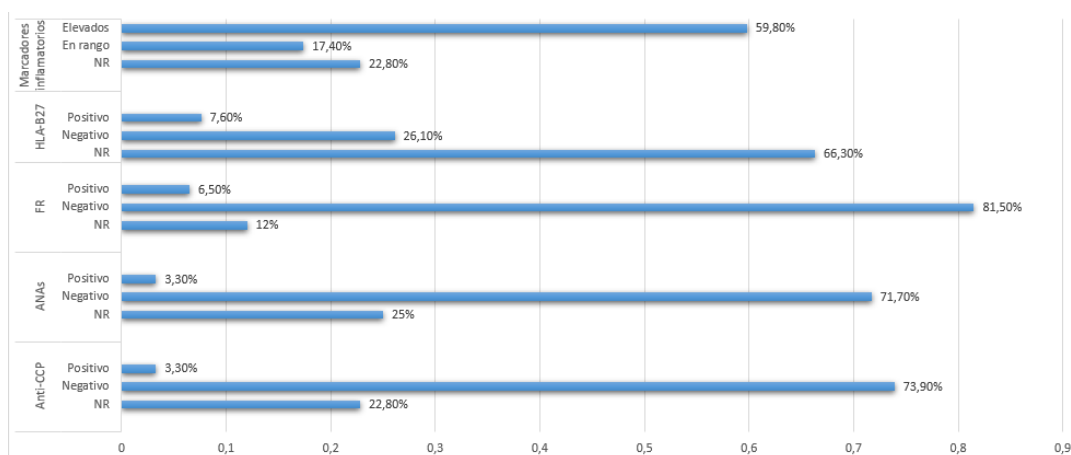


Ilustración 6 Frecuencia de marcadores

En lo que concierne al estudio de los marcadores inflamatorios, podemos extraer a partir de la tabla 29 que lo más frecuente es la elevación de dichos parámetros, estando elevados en un total de 55 individuos de la cohorte total, representando el 59,8% del porcentaje, frente al 17,4% que presentan estos valores en rango. Así mismo, un total de 21 pacientes no han sido sometidos a dichos estudios, representando el 22,8% de la muestra. Al llevar a cabo el análisis de la relación entre la elevación de los marcadores inflamatorios y la hospitalización, asumiendo en este caso el curso del COVID-19 de forma más grave, podemos observar en la tabla 30, de la cual se suprimieron los casos en los que no se evaluaron los marcadores inflamatorios, que el valor del test chi-cuadrado de Pearson nos arroja un p valor igual a 0,580, permitiéndonos concluir la inexistencia de relación entre ambas variables. Así mismo, al estudiar la correlación entre los marcadores inflamatorios elevados, excluyendo los casos donde no se han determinado, y el reporte de casos con entesitis o sinovitis en la tabla 31, se puede comprobar que, a partir de la prueba de chi-cuadrado de Pearson, obtenemos un p valor igual a 0,706, rechazando, de dicho modo, la existencia de asociación estadísticamente significativa.

Se estudia en 31 pacientes la presencia de la proteína HLA-B27 en la superficie de los leucocitos de la cohorte total, en la tabla 32. De estos, resultaron positivos 7, lo que representa un 7,6%, mientras que, en 24 pacientes, se reporta la ausencia de dicho antígeno. De la misma manera, se investiga la interrelación entre la presencia de HLA-B27 y la aparición de manifestaciones extraarticulares asociadas a la artritis en la tabla 33, suprimiendo del estudio los casos en los que no se determina dicho marcador. El análisis arrojó un p valor igual a 0,263, lo que permite rechazar la relación entre ambas variables categóricas. Finalmente, en la tabla 34, se examina la relación entre la afectación axial, a nivel de la articulación sacroilíaca, y la presencia de HLA-B27. Tras la exclusión de la variable “no realizado” en HLA-B27, se obtiene un p valor igual a 0,360, rechazando así la hipótesis de interrelación entre ambas.

Se realiza la revisión de los análisis derivados de la realización de la artrocentesis en la articulación afecta, valorando el aspecto del líquido sinovial (realizado en un total de 17 casos de los 92 pacientes), el cultivo microbiológico del líquido sinovial (llevado a cabo en 20 pacientes de la cohorte total) y, finalmente la presencia de microcristales bajo microscopía electrónica (analizado en 15 pacientes). En primer lugar, se analizan los datos relativos al aspecto del líquido sinovial recogidos en la tabla 35, donde obtenemos que el 81,5% de los pacientes no fueron sometidos a dicho examen, el 16,3% presentaron aspecto inflamatorio caracterizado por su color amarillento y viscosidad disminuida, y el 2,2% revelaron un aspecto infeccioso, identificado por su apariencia purulenta y viscosidad aumentada.

El cultivo microbiológico del líquido sinovial fue evaluado en el 21,7% de los pacientes, resultando negativo en el 100% de los casos al no ser posible identificar organismos patógenos, como extraemos de la información aportada en la tabla 36. Del mismo modo, se realiza el análisis de la presencia de microcristales en el líquido sinovial bajo microscopía electrónica en el 16,3% de los pacientes, mostrando negatividad para el 100% de las muestras estudiadas como se evidencia en la tabla 37.

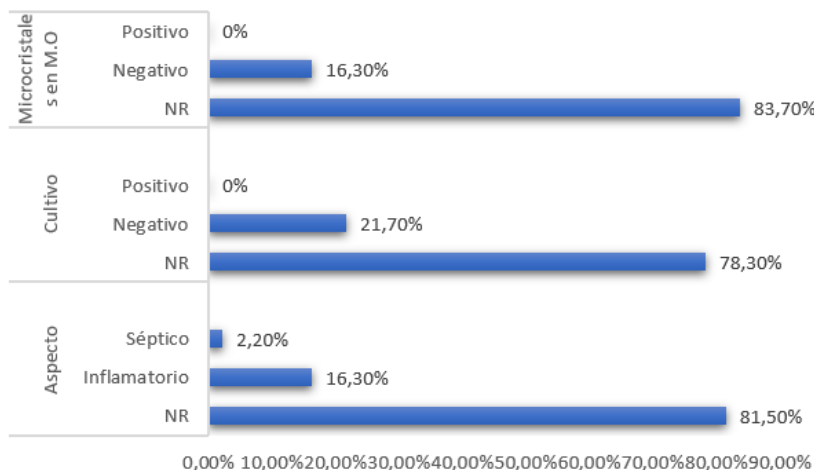


Ilustración 7 Análisis del líquido sinovial

De tal forma que, obtenemos que en la mayor parte de los casos en los que se realiza la punción articular el aspecto del líquido sinovial es inflamatorio y presenta resultados negativos tanto en el cultivo microbiológico como en la presencia de microcristales, en las muestras estudiadas.

A partir de los datos presentados en la tabla 33, que documenta el periodo de resolución de la sintomatología articular desde el inicio del tratamiento, se observa que un porcentaje menor de los casos ha sido seguido adecuadamente en comparación con los casos perdidos, que constituyen el 67,4% de la cohorte total. El intervalo medio de persistencia de los síntomas tras el inicio del tratamiento es de 27 días, con una desviación estándar de aproximadamente 26 días, lo que refleja una considerable variabilidad. Además, la moda sugiere que la duración más frecuente de los síntomas es de 28 días.

Se ha investigado la posible asociación entre la duración de la sintomatología y el sexo mediante la aplicación de la prueba de Levene, como se detalla en la tabla 35. El resultado obtenido de 0,189 indica una ausencia de homogeneidad de las varianzas. Al analizar la significancia bilateral, con un valor superior a 0,05, se procede a rechazar la hipótesis de una relación entre estos factores. Por consiguiente, se puede deducir que la duración de los síntomas se extiende aproximadamente un mes, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto al tiempo de resolución, lo que señala una uniformidad en la respuesta al tratamiento.

Del mismo modo, a partir de la información contenida en la tabla 34, podemos deducir que la trayectoria más común de la afectación articular es benigna, logrando la resolución en el 85,9% de los casos. Contrariamente, un 5,5% muestra mejoría, pero no una resolución completa de los síntomas, y, adicionalmente, un caso se muestra refractario al tratamiento.

En lo que respecta al manejo terapéutico, se observa en la tabla 36 que el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) predomina, seguido por la administración de corticoesteroides, ya sea por vía oral o intraarticular, o el uso de metotrexato. Asimismo, la mayoría de los pacientes de la muestra recibió una terapia combinada, tal como se detalla en la tabla 37, siendo las combinaciones más comunes AINE más corticoesteroides, seguido por corticoide más AINE y AINE más corticoesteroide intraarticular.

De acuerdo con los datos de las tablas 38 y 39, se analizó la posible relación entre el régimen de tratamiento administrado y el tiempo de resolución de la sintomatología, excluyendo aquellas combinaciones de tratamiento con un solo caso. Se observa que la combinación de AINE más corticoide intraarticular está asociada con una duración media de sintomatología de aproximadamente 17 días, en comparación con los 27 días promedio; por otro lado, los tratados con AINE más corticoesteroides mostraron un promedio de 24 días para la resolución de la patología. Aplicando la prueba de Levene a la combinación de AINE más corticoesteroides, se obtuvo un valor de 0,720, indicando la ausencia de homogeneidad de las varianzas. Al evaluar la significancia bilateral, que resultó mayor a 0,05, se concluye que no existe una relación estadísticamente significativa entre la combinación de tratamiento y la respuesta a este. Del mismo modo, al aplicar la prueba de Levene a la combinación de AINE más corticoesteroide intraarticular, se encontró que la significancia bilateral fue de 0,513, llevando al rechazo de la hipótesis de una relación significativa entre el tipo de tratamiento y la eficacia del mismo.

5. Discusión

5.1 Epidemiología

El SARS-CoV-2 ha tenido un impacto global significativo, con una prevalencia notable en países como Estados Unidos, India, Francia, Brasil, Italia y Reino Unido, donde se reporta un gran número de infectados [1]. En nuestra cohorte de estudio, los datos muestran una correlación directa con esta distribución geográfica, evidenciando una mayor incidencia de casos de artritis post-COVID-19 en pacientes provenientes de India [65,71,73,81,90,101], Estados Unidos [47,50,55,57,66,91,94,97], Reino Unido [59,69,74,88,92,96,98] e Italia [58,61,79,82,83,93]. Este hallazgo es congruente con la alta carga de enfermedad reportada en estos países durante la pandemia. Específicamente, India y Estados Unidos muestran un predominio de casos, posiblemente relacionado con la magnitud del brote y la densidad poblacional en estos países, así como, pudiendo reflejar la virulencia del SARS-CoV-2, las variaciones en las cepas virales y las características demográficas. Contrariamente, en Brasil, a pesar de ser uno de los países severamente afectados por la pandemia, nuestro estudio documenta un solo caso de artritis post-COVID-19 [75]. Esta disparidad podría atribuirse a diferencias en la identificación y reporte de casos o variaciones en la respuesta inmunológica de la población.

La artritis post-Covid-19 afecta predominantemente a adultos jóvenes, cuyas edades están comprendidas entre los 20 y 40 años. Nuestros datos indican una edad media de presentación de esta patología a los 40 años, con un pico de prevalencia a los 37 años, en concordancia con la distribución etaria típicamente reportada para este trastorno reumático. Sin embargo, estudios adicionales como el de Dana Bekarysova et al. [102] sugieren una mayor incidencia en personas mayores de 50 años. La variabilidad en la edad de afectación, reflejada por una desviación típica de 18 años en nuestro estudio, demuestra una heterogeneidad significativa en la edad de manifestación de la artritis reactiva, esta observación es respaldada por la investigación de Maroua Slouma et al. [103] o la revisión elaborada por F. Alkindi et al. [111], que documentan edades medias de $44,96 \pm 17.47$ años y 42,8 años, respectivamente. En nuestro conjunto de casos, la edad máxima registrada es de 73 años [29,97], mientras que el caso de menor edad corresponde a un lactante de 2.5 meses. [101]

Esta espondiloartritis seronegativa muestra una mayor incidencia en varones, particularmente en su afectación genitourinaria. En contraste, la forma entérica afecta por igual a ambos sexos, como respalda la revisión de Carlo Selmi et al. [108]. Los hallazgos de nuestro análisis actual indican una distribución casi equitativa entre géneros con un ligero predominio femenino (52,2%), corroborando los resultados presentados por Dana Bekarysova et al. [102]. Además, los estudios realizados por Mahsa Zarpoosh et al. [105], F. Alkindi et al. [111] y Maroua Slouma et al. [103] reportaron resultados altamente congruentes con los datos obtenidos en nuestro estudio, aunque presentan un ligero predominio masculino. No obstante, la cohorte estudiada por Filippo Migliorini et al. [104], documenta el predominio del sexo femenino. De modo que, estos datos apoyan la hipótesis de que la artritis post-Covid-19 podría no tener una predilección de género tan marcada como la artritis reactiva clásica. Sin embargo, el número de casos reportados es insuficiente para hacer conclusiones definitivas.

En relación a la severidad del Covid-19 y la interrelación con el desarrollo de artritis, se comprueba que el 70.3% presenta enfermedad leve, requiriendo manejo ambulatorio, y el 29.7% presenta enfermedad grave, requiriendo en el 7.6% ventilación mecánica [57,58,67,76,86,94,95]. Estos datos se alinean con la tasa de gravedad del COVID-19, que oscila entre el 15% y el 30%, según el CDC (Centers of Disease Control and Prevention) [109]. Además, Mahsa Zarpoosh et al. [105] apunta a una posible correlación entre la gravedad del COVID-19 y la presentación de artritis, señalando una tasa de mortalidad considerablemente más alta entre los individuos con enfermedad grave (54%) frente a aquellos con enfermedad leve (5%). El bajo recuento de casos graves podría indicar que estos fallecieron antes de manifestar síntomas reumatológicos evidentes.

5.2 Manifestaciones

En cuanto a la distribución articular, la artritis reactiva clásica se manifiesta típicamente como una artritis oligoarticular o poliarticular periférica asimétrica aguda, predominando en los miembros inferiores, con afectación significativa de la articulación femorotibial, hallazgo reflejado en nuestros datos y documentado en la revisión Mahsa Zarpoosh et al. [105] y Maroua Slouma et al. [103]. Además, en nuestro estudio observamos que la artritis post-Covid-19 manifiesta una distribución predominantemente oligoarticular, involucrando a más de 4 articulaciones en solo el 6,5% de los casos, resultados altamente congruentes con los hallazgos obtenidos en la revisión publicada por Eduardo Tuta-Quintero et al. [112] o F. Alkindi et al. [111], donde, este último, reporta que el 45,5% presenta afectación oligoarticular. Por otro lado, la artritis post-Covid-19 exhibe una afectación articular análoga a la artritis reumatoide, con afectación simétrica predominante en las articulaciones de los tobillos, muñecas, articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCP), en consonancia con lo documentado por Dana Bekarysova et al. [102] y Maroua Slouma et al. [103]. El perfil de las articulaciones afectadas no se diferencia significativamente del observado en otras artritis inducidas por otros agentes virales, donde típicamente prevalece una afectación poliarticular simétrica, como es el caso de infecciones por parvovirus B19, alfavirus y el virus de la hepatitis B y C. No obstante, la artropatía causada por el virus de Epstein-Barr se caracteriza por ser poliarticular pero asimétrica, frente al predominio oligoarticular simétrico bilateral reportado en la artritis secundaria a la infección por Sars-CoV-2. [34,32,37,41,46,48]

La artropatía postinfecciosa frecuentemente presenta manifestaciones axiales en el 25% de los casos, con una afectación predominante de la articulación sacroilíaca y una asociación notable con la positividad para el antígeno HLA-B27 en aproximadamente el 80% de los casos. [110,103] Sin embargo, los resultados derivados del análisis realizado por Mahsa Zarpoosh et al. [105] indican una prevalencia del 15.58% en la afectación de la articulación sacroilíaca. En nuestra revisión, esta articulación resultó comprometida en el 8.8% de los casos estudiados; además, la positividad para HLA-B27 fue observada en solo el 7.6% de los pacientes. Los análisis estadísticos no revelaron una asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$) entre la afectación axial y la presencia de HLA-B27. No obstante, la limitada cantidad de pruebas realizadas para detectar el antígeno leucocitario humano, realizado en solo el 66.3%, restringe la capacidad de este estudio para establecer conclusiones definitivas sobre la correlación existente entre HLA-B27 y la artropatía postinfecciosa en pacientes afectados por COVID-19.

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares, es habitual observar afectación en múltiples sistemas, incluyendo lesiones cutáneas, oculares, urogenitales y entesis. [106] Sin embargo, los hallazgos de nuestro estudio indican que un 70.7% de los pacientes no reportaron ninguna manifestación clínica adicional asociada a la sintomatología reumatológica, corroborando los resultados obtenidos en la investigación llevada a cabo por Mahsa Zarpoosh et al [105] y F. Alkindi et al. [111], en la cual el 19,48% y el 18%, presentaron manifestaciones extraarticulares. Entre los síntomas sistémicos, los más prevalentes en nuestro estudio incluyen la afectación cutánea (exantema eritematoso), mialgias y la afectación ocular (conjuntivitis).

5.3 Fisiopatología

En relación a la fisiopatología de la artritis asociada a la infección por COVID-19, se han propuesto diversos mecanismos patogénicos, incluyendo no solo las interacciones específicas mediadas por la respuesta del huésped al virión, sino también fenómenos de mimetismo molecular o la formación de inmunocomplejos. Durante la infección, se expresa interferón tipo 1, responsable de la transcripción de genes encargados de la degradación del ARN viral. No obstante, el SARS-CoV-2 posee la capacidad de modular la actividad del interferón, facilitando la replicación viral y exacerbando el daño tisular mediante la amplificación de la señalización proinflamatoria, lo que lleva a una producción excesiva de citoquinas tales como IL-1, IL-6, IL-17 y TNF α . La regulación de estas citoquinas mediante la activación de células inmunológicas específicas se relaciona con la patogenia de la artritis reumatoide (AR), proporcionando una vía común para la evolución de la artritis inflamatoria. Particularmente, el SARS-CoV-2 activa los monocitos CD14+ y los neutrófilos PD-L1+ a través de la interleuquina 10, un mecanismo también notificado en la artritis reumatoide según Aran Dotan et al. [108].

En nuestro estudio, se notificó una notable elevación de los marcadores inflamatorios, respaldando la hipótesis de que el aumento de las citocinas proinflamatorias, particularmente IL-17, favorece la aparición de la artritis, como señala Daniel Wendling et al. [107]. A pesar de la presencia de una inflamación sistémica significativa, la mayoría de los análisis de anticuerpos específicos para artritis reumatoide, como los anti-CCP, ANAs y FR, resultaron negativos. Esto sugiere que, aunque compartan algunas vías patogénicas, la artritis post-COVID-19 presenta características inmunológicas distintas, aunque la principal limitación para dicha conclusión es el elevado número de pacientes en los cuales estas pruebas serológicas no fueron realizadas.

Además de la desregulación del sistema inmune, las proteínas víricas presentan una elevada similitud con los péptidos autógenos, dando lugar a reacciones cruzadas mediadas por linfocitos B y T. Los estudios de Maroua Slouma et al. [103] y Dana Bekarysova et al. [102] reportan la existencia de hasta 34 péptidos humanos con similitudes a las del propio virus, desencadenando fenómenos de mimetismo molecular. Del mismo modo, el HLA-B27 puede colaborar en la etiopatogenia de estas enfermedades autoinmunes debido a la hipótesis de mal plegamiento, puesto que, durante su formación en el retículo endoplasmático, este se pliega más lentamente que otras moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I en virtud de las peculiaridades de su estructura proteica. En consecuencia, el HLA-B27 es propenso a la formación de homodímeros, en lugar de complejos formados con péptidos y β 2-microglobulina, pudiendo ser reconocidos por receptores inmunitarios como células Natural Killer o ciertos receptores de linfocitos T, desencadenando una respuesta inflamatoria anómala. Además, el HLA-B27 anómalo crea un estado de estrés en el retículo endoplasmático capaz de activar vías

inflamatorias como el factor nuclear kappa B (NF-kB), que promueven la liberación de citocinas proinflamatorias incrementando el daño tisular. [113] Por último, como indica Bas et al. [114] la disfunción de este antígeno encargado de la presentación de los patógenos a los linfocitos TCD8+ da lugar a la liberación desregulada de citocinas proinflamatorias. De modo que, la presencia de HLA-B27 describe la propensión a la cronicidad y mal pronóstico.

Por otro lado, Siddhant Yadav et al. [47] en su estudio apunta a la posibilidad de afectación secundaria del sistema gastrointestinal debido a la expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 en el tracto gastrointestinal, en relación con casos de sintomatología a dicho nivel. Aunque, en nuestra muestra, se registraron manifestaciones de infección gastrointestinal en solo cuatro pacientes: tres con diarrea [77,78,83] y uno con dolor abdominal [95], además de casos aislados de balanitis [53,65].

5.4 Diagnóstico

Los criterios diagnósticos no han sido establecidos, pero el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en el 4º Taller Internacional sobre la Artritis Reactiva (ReA) publicó las pautas generales para su diagnóstico. Se define como artritis reactiva la manifestación de oligoartritis o monoartritis con predominio en las extremidades inferiores de 3 días a 6 semanas después de presentar enteritis o uretritis durante mínimo un día, asociado a la evidencia de una infección desencadenante o la persistencia de infección sinovial, excluyendo otras etiologías plausibles de artritis aguda como la artritis por microcristales, la artritis séptica, otras espondiloartropatías o la enfermedad de Lyme. [106,113]

El tiempo medio desde la enfermedad por Covid-19, confirmada mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) o la prueba de inmunoglobulina contra SARS-CoV-2 mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) positivas, fue de 27 ± 25 días en nuestro estudio, alineándose con los resultados obtenidos en las investigaciones llevadas a cabo por Alkindi et al. [111] y Filippo Migliorini et al. [104] con una media de 22 días. Además, Mahsa Zarpoosh et al. [105] documenta que en el 59,74% de los casos el inicio de los síntomas articulares ocurre una semana más tarde de los síntomas por Covid-19, con un rango que abarca de 0 a 16 semanas.

Orientado a la exclusión de otros posibles diagnósticos, se realiza el análisis del líquido sinovial, resultando en el 100% de los casos negativo para microcristales bajo microscopía electrónica y ausencia de organismos patógenos en el cultivo, siendo el aspecto inflamatorio el más comúnmente reportado (88.2%), en línea con el reporte de hiper celularidad inflamatoria del líquido sinovial documentado en la investigación llevada a cabo por Filippo Migliorini et al. [104]. Por el contrario, en la revisión de Mahsa Zarpoosh et al. [105] el 2,6% de los casos totales han detectado la presencia de cristales de pirofosfato cálcico y urato monosódico, aunque el cultivo ha sido negativo en el 100%. Además, Keisuke Ono et al. [67] y Maroua Slouma et al. [103] documentaron negatividad en 100% de los análisis microbiológicos del líquido sinovial.

El estudio de Daniel Wendling et al. [107] señala que esta condición afecta principalmente a individuos de raza blanca y se asocia a la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B27. Paralelamente, Ameen Jubber et al. [113] menciona que este antígeno está presente en el 90% de los casos de artritis reactiva, mientras que, Keisuke Ono et al. [67] afirma que entre el 30% y 50% son portadores, sugiriendo cierto grado de susceptibilidad genética. No obstante,

también se puede encontrar elevado en una minoría de sujetos sanos, por lo cual la relevancia de este marcador en el diagnóstico continúa siendo limitada, como apunta Dana Bekarysova et al. [102], y no es necesario para el diagnóstico definitivo. En el estudio realizado por Alkindi et al. [111] reportó una baja incidencia de HLA-B27 positivo, con un porcentaje total del 9%, en consonancia, en nuestro estudio se observa una baja frecuencia de positividad para HLA-B27, con un 7,6% del porcentaje total, aunque, una limitación considerable es que en el 66,3% de los casos no fueron sometidos a esta prueba, lo que podría afectar a la interpretación de estos datos. Además, estudios como el de Hakan Apaydin et al. [78], Keisuke Ono et al. [67] o Ameen Jubber et al. [113] sugieren que existe una correlación entre la presencia de HLA-B27 y el desarrollo de una patología articular con peor pronóstico, con tendencia a la cronificación, mayor frecuencia de afectación sacroilíaca y afectación extraarticular. Por el contrario, el estudio de la asociación entre la afectación sacroilíaca o la presentación de manifestaciones extraarticulares asociadas a la presencia HLA-B27 en nuestra revisión reporta la ausencia de correlación estadísticamente significativa ($p > 0.05$) entre las variables.

En relación a las pruebas de imagen, durante la fase aguda no se evidencia ningún cambio óseo en la radiografía, mientras que, en la resonancia magnética o ecografía podemos observar derrame e hinchazón, así como, signos de inflamación de las partes blandas como recoge el estudio de Filippo Migliorini et al. [104]

5.5 Tratamiento y resultados

En cuanto al manejo de la artritis reactiva, esta patología generalmente sigue un curso autolimitado, por lo que el tratamiento está dirigido al control del proceso inflamatorio y la sintomatología asociada. Como tratamiento de primera línea, se prescriben los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque estos están contraindicados en pacientes con comorbilidad renal, cardíaca o gastrointestinal, por lo que, el uso de corticoides intraarticulares estaría indicado en presencia de estas comorbilidades, mientras que, el uso de corticoides sistémicos se reserva a procesos que afecten un gran número de articulaciones como señala Ameen Jubber et al. [113] En los casos de artritis reactiva refractaria al tratamiento anterior con una duración de la sintomatología mayor a 6 meses, se recurre al uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) como metotrexato o sulfasalazina, siendo de elección esta última debido a su sólida base de evidencia en el manejo eficaz de esta patología específica. Si la patología persiste, el tratamiento de elección son las terapias biológicas. En nuestro estudio, los tratamientos presentan una ligera heterogeneidad, siendo los más frecuentes, AINE, corticoides sistémicos y corticoides intraarticulares, en línea con los tratamientos reportados por Mahsa Zarpoosh et al. [105], Filippo Migliorini et al. [104] y F. Alkindi et al. [111]. Además, en el 57,6% de los casos reportados en nuestro estudio han sido tratados en monoterapia, frente al 42,4% donde se han usado terapias combinadas, siendo la asociación de AINE y corticoide sistémico la más frecuente, seguida de AINE y corticoide intraarticular. Dos pacientes [49,54] han sido sometidos a tratamiento quirúrgico, como la sinovectomía artroscópica, procedimiento indicado en caso de no respuesta al tratamiento farmacológico como reporta Eduardo Tuta-Quintero et al. [112] en su estudio.

La media de días desde el inicio del tratamiento hasta la desaparición de los síntomas es de $26 \pm 26,19$ días, corroborando los datos aportados por el estudio de F. Alkindi et al. [111] en el cual el rango fluctúa entre 1.5 y 8 semanas. Además, tras el análisis de la duración de la patología

en relación al sexo, obtenemos una significación superior a 0,05, por lo que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres, apuntando hacia la uniformidad en la respuesta al tratamiento.

En el 85,5% se consigue la remisión de la enfermedad apuntando hacia un curso benigno de la enfermedad, resultados altamente congruentes con los hallazgos obtenidos en la revisión publicada por Mahsa Zarpoosh et al. [105], F. Alkindi et al. [111] y Dana Bekarysova et al. [102]. De modo que, el curso de la artritis secundaria a la infección por Sars-CoV-2 presenta una trayectoria clínica en consonancia con la evolución característica de la artritis reactiva clásica.

6. Limitaciones de la revisión

A pesar de los hallazgos significativos obtenidos en esta revisión, existen varias limitaciones que debemos tener en consideración. En primer lugar, la revisión bibliográfica se basa en estudios previamente publicados y reporte de casos, lo que induce a la dependencia de la calidad y precisión de los datos disponibles. Además, la variabilidad en los métodos y análisis diagnósticos, y los criterios de inclusión de los diferentes estudios puede haber afectado la consistencia de los resultados.

En segundo lugar, el tamaño relativamente reducido de la muestra de pacientes con artritis reactiva secundaria a la infección por SARS-CoV-2, lo cual puede no ser representativo de la población general, resultando agravado por el diseño observacional de los estudios incluidos, limitando la capacidad de establecer relaciones causales definitivas.

En tercer lugar, la evaluación de factores como la predisposición genética, comorbilidades preexistentes y las diferencias en la respuesta inmunitaria individual han sido insuficientes, lo cual desempeña un papel crucial en la susceptibilidad y gravedad de la artritis reactiva post-COVID-19. Además, la influencia del origen étnico no se ha evaluado de forma exhaustiva debido a la limitada representación de las diferentes poblaciones en los estudios revisados.

Finalmente, la ausencia de consenso en el diagnóstico y la falta de biomarcadores específicos de la artritis reactiva secundaria al COVID-19 pueden conducir a la sobreestimación o subestimación de la incidencia real. Además, existe una elevada heterogeneidad en el enfoque terapéutico, manejo y seguimiento de los pacientes reportados.

Estas limitaciones destacan la necesidad de estudios más amplios y multicéntricos para ampliar y confirmar los hallazgos presentados en esta revisión.

7. Conclusión

Esta revisión bibliográfica proporciona una comprensión detallada sobre la artritis reactiva secundaria a la infección por SARS-CoV-2, abordando los objetivos de investigación detallados. Este estudio muestra que la incidencia de la artritis reactiva es baja, dado el limitado número de casos reportados hasta el momento, afectando principalmente a adultos jóvenes con una edad promedio de 40 años y una distribución por sexos casi equitativa, pese a que algunos estudios apuntan un ligero predominio femenino. Aunque no se ha encontrado relación directa significativa entre el origen étnico y la incidencia de artritis reactiva post-COVID-19, la distribución geográfica de los casos indica una mayor prevalencia en regiones como Asia del Sur, Europa del Sur y América del Norte.

La manifestación de síntomas articulares ocurre generalmente 4 semanas más tarde de la infección por SARS-CoV-2, dando lugar a una oligoartritis simétrica bilateral con predominio en miembros inferiores y una distribución similar a la artritis reumatoide.

Se ha observado que la patogénesis de la artritis reactiva secundaria a la infección por SARS-CoV-2 está mediada por mecanismos inmunopatológicos complejos que incluyen una respuesta inmunitaria hiperactiva con desregulación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, IL-1, TNF- α , así como el fenómeno del mimetismo molecular que contribuyen a la inflamación y daño tisular persistentes.

En cuanto a la especificidad de los anticuerpos, los pacientes generalmente presentan resultados negativos para los anticuerpos específicos de la artritis reumatoide como anti-CCP y el factor reumatoide (FR), lo que sugiere que, aunque la artritis reumatoide y la artritis reactiva post-COVID-19 comparten ciertas vías inmunopatológicas, la artritis reactiva post-COVID-19 presenta características inmunológicas distintivas. No obstante, la elevación de los marcadores inflamatorios se produce en la mayor parte de la cohorte.

El tratamiento más efectivo identificado incluye el uso de AINE y corticoides, tanto sistémicos como intraarticulares, aunque en casos refractarios, los DMARD y terapias biológicas han demostrado ser efectivos, consiguiendo respuestas positivas en un amplio porcentaje.

8. Bibliografía

1. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le Infezioni in Medicina* [Internet]. 2021 Mar 1;29(1):20–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664170/>
2. SITUACIÓN EN ESPAÑA [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf
3. Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. *Int J Odontostomat* [Internet]. 2020;14(3):331–7. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijodontos/v14n3/0718-381X-ijodontos-14-03-331.pdf>
4. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *BioScience Trends* [Internet]. 2020;14(1):69–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5582/bst.2020.01020>
5. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *International Journal of Biological Sciences* [Internet]. 2020 Mar 15;16(10):1678–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098030/>
6. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution* [Internet]. 2020;85(104502):104502. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
7. Kanwar A, Selvaraju S, Esper F. Human Coronavirus-HKU1 infection among adults in Cleveland, Ohio. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 2017;4(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx052>
8. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020;92(4):424–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25685>
9. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Le Infezioni in Medicina* [Internet]. 2020;28(2):174–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275259>
10. Ventrice EA, Martí-Sistac O, Gonzalvo R, Villagrà A, López-Aguilar J, Blanch L. Mecanismos biofísicos, celulares y modulación de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva* [Internet]. 2007;31(2):73–82. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000200004&lng=es
11. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the

- status. *Military Medical Research* [Internet]. 2020 Mar 13;7(1). Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>
12. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. [Internet]. 2021;54(2):159–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265180/>
13. Fung S-Y, Yuen K-S, Ye Z-W, Chan C-P, Jin D-Y. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 2020; 9(1):558–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172672/>
14. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020; 92(4):418–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967327/>
15. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Reviews in Medical Virology* [Internet]. 2020; 30(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32267987/>
16. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome Coronavirus infection. *MBio* [Internet]. 2015; 6(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26015500/>.
17. Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR. SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF- κ B pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Research* [Internet]. 2009;142(1-2):19–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699111/>
18. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* [Internet]. 2020; 38(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105090/>
19. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2016; 14(8):523–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344959/>
20. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & Growth Factor Reviews* [Internet]. 2020; 53:66–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32418715/>
21. Ruscitti P, Berardicurti O, Iagnocco A, Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(7):102562. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376400/>
22. . Goto K, Kato N. MICA SNPs and the NKG2D system in virus-induced HCC. *Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2015; 50(3):261–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270965/>

23. Waggoner SN, Reighard SD, Gyurova IE, Cranert SA, Mahl SE, Karme EP, et al. Roles of natural killer cells in antiviral immunity. *Current Opinion in Virology* [Internet]. 2016; 16:15–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590692/>
24. Giles JR, Kashgarian M, Koni PA, Shlomchik MJ. B cell-specific MHC class II deletion reveals multiple nonredundant roles for B cell antigen presentation in Murine lupus. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2015; 195(6):2571–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268653/>.
25. Primorac D, Vrdoljak K, Brlek P, Pavelić E, Molnar V, Matišić V, et al. Adaptive immune responses and immunity to SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2022; 13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.848582>
26. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020;11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425950/>
27. García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2018; 37(4):869–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455267/>
28. Brzank M, Wollenhaupt J. Infektinduzierte reaktive Arthritiden: Ätiopathogenese - klinische Manifestationen - Therapie. *Zeitschrift für Rheumatologie* [Internet]. 2013;72(10):977–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-013-1281-z>
29. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2021;93(1):192–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26296>
30. Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [Internet]. 2014;28(6):935–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.009>
31. Tiwari V, Bergman MJ. Viral Arthritis [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285402/>
32. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clinical Medicine* [Internet]. 2016; 16(2):129–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037381/>
33. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* [Internet]. 2000; 12(4):289–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10910181/>
34. Ogawa E, Shigeru Otaguro, Murata M, Mosaburo Kainuma, Yasunori Sawayama, Norihiro Furusyo, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe arthritis associated with human parvovirus B19 infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. [Internet]. 2008;14(5):377–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-008-0636-x>
35. Costenbader K, Karlson E. Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Research & Therapy*. [Internet]. 2006;8(1):204. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/ar1893>

36. Inman RD. Rheumatic manifestations of hepatitis B virus infection. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [Internet]. 1982;11(4):406–20. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(82\)90028-2](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(82)90028-2)
37. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Virally associated arthritis 2008: clinical, epidemiologic, and pathophysiologic considerations *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2008;10(5):215. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2480>
38. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*. 2009; 51(5):939–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19781804/>
39. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* [Internet]. 2000; 79(1):47–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10670409/>
40. Rosner I, Rozenbaum M, Toubi E, Kessel A, Naschitz JE, Zuckerman E. The case for hepatitis C arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. [Internet]. 2004;33(6):375–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15190523/>
41. Tesh RB. Arthritides caused by mosquito-borne viruses. *Annual Review of Medicine* [Internet]. 1982, 33(1):31–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6123291>
42. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *The Lancet*. [Internet]. 2012;379(9816):662–71. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60281-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60281-x)
43. Parola P, Simon F, Oliver M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with Chikungunya virus-related rheumatism. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2007;45(6):801–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/521171>
44. Moro ML, Grilli E, Corvetta A, Silvi G, Angelini R, Mascella F, et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: A prognostic cohort study. *Journal of Infection*. [Internet]. 2012;65(2):165–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.04.005>
45. Allroggen A, Frese A, Rahmann A, Gaubitz M, Husstedt IW, Evers S. HIV associated arthritis: case report and review of the literature. *European Journal of Medical Research* [Internet]. 2005; 10(7):305–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055402/>
46. Loizou S. Anticardiolipin, anti- 2-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2003;62(11):1106–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.62.11.1106>
47. Subhash Kumar Yadav, Bonnes SL, Gilman EA, Mueller M, Collins NM, Hurt RT, et al. Inflammatory Arthritis After COVID-19: A Case Series. *American Journal of Case Reports* [Internet]. 2023; 24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37368875/>

48. Mouna Brahem, Jomaa O, Arfa S, Rihab Sarraj, Rami Tekaya, Olfa Berriche, et al. Acute arthritis following SARS-CoV-2 infection: About two cases. Clinical case reports. [Internet]. 2023;11(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.7334>
49. Daher J, Nammour M, Anna Grace Nammour, Tannoury E, Sisco-Wise L. Reactive Arthritis Following Coronavirus 2019 Infection in a Pediatric Patient: A Rare Case Report. Journal of hand surgery global online. [Internet]. 2023;5(4):483–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsg.2023.04.012>
50. Sung LH, Surmachevska N, Rubio JE. A case of de novo seronegative inflammatory oligoarthritis associated with COVID-19 infection. Clinical Immunology Communications [Internet]. 2022; 2:159–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clicom.2022.10.001>
51. Víctor Ruiz-Del-Valle, Sarabia L, Míriam Navidad-Fuentes, Martín-Martín I, Rubén Lobato-Cano. Reactive arthritis with SARS-COV-2 as a trigger. Reumatología clínica. [Internet]. 2022;18(8):490–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2021.11.002>
52. Dombret S, Skapenko A, Schulze-Koops H. Reactive arthritis after SARS-CoV-2 infection. RMD Open [Internet]. 2022;8(2):e002519. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002519>
53. Basheikh M. Reactive arthritis after COVID-19: A case report. Cureus [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.24096>
54. Shimoyama K, Teramoto A, Murahashi Y, Takahashi K, Watanabe K, Iba K, et al. Surgically treated reactive arthritis of the ankle after COVID-19 infection: A case report. Journal of Infection and Chemotherapy [Internet]. 2022;28(4):587–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2021.12.028>
55. Quaytman J, Gollamudi U, Bass N, Suresh S. Reactive arthritis and silent thyroiditis following SARS-CoV-2 infection: Case report and review of the literature. Clinical Case Reports. [Internet]. 2022;10(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.5430>
56. Kocyigit BF, Akyol A. Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review. Rheumatology International [Internet]. 2021;41(11):2031–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04998-x>
57. Ouedraogo F, Navara R, Thapa R, Patel KG. Reactive arthritis post-SARS-CoV-2. Cureus [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.18139>
58. Gasparotto M, Framba V, Piovela C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. Clinical Rheumatology [Internet]. 2021;40(8):3357–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05550-1>
59. Coath FL, Mackay J, Gaffney JK. Axial presentation of reactive arthritis secondary to COVID-19 infection. Rheumatology. [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab009>
60. Sinaei R, Pezeshki S, Parvareh S, Sinaei R, Shiari R, Hassas Yeganeh M, et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. Pediatric

Rheumatology [Internet]. 2021;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-021-00555-9>

61. Cincinelli G, Di Taranto R, Orsini F, Rindone A, Murgio A, Caporali R. A case report of monoarthritis in a COVID-19 patient and literature review: Simple actions for complex times. *Medicine* [Internet]. 2021;100(23):e26089. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000026089>

62. Hønge BL, Hermansen MLF, Storgaard M. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Reports* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2024];14(3):e241375. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653867/>

63. Schenker HM, Hagen M, Simon D, Schett G, Manger B. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology* [Internet]. 2021;60(1):479–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa689>

64. Fragata I, Mourão AF. Coronavirus Disease 19 (COVID-19) complicated with post-viral arthritis. *Acta reumatologica portuguesa* [Internet]. 2020;45(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420769/>

65. Liew IY, Mak TM, Cui L, Vasoo S, Lim XR. A Case of Reactive Arthritis Secondary to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2020;26(6):233–233. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/rhu.0000000000001560>

66. Danssaert Z, Raum G, Hemtasilpa S. Reactive arthritis in a 37-year-old female with SARS-CoV2 infection. *Cureus* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.9698>

67. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open* [Internet]. 2020;6(2):e001350. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>

68. Bekarysova D, Yessirkepov M, Sholpan Bekarissova. Reactive arthritis following COVID-19: clinical case presentation and literature review. *Rheumatology international* [Internet]. 2023;44(1):191–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-023-05480-6>

69. Gopalarathinam R, Nawimana S, Nune A. Axial spondylarthritis following COVID-19 infection. *BMJ case reports*. [Internet]. 2023;16(5):e252985. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2022-252985>

70. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari PV. Seronegative erosive arthritis following SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology and Therapy*. [Internet]. 2022;9(1):295–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-021-00395-9>

71. Dutta S, Dey S, Poddar A, Pal P. Post-COVID reactive arthritis. *Indian Journal of Pediatrics*. [Internet]. 2022;89(1):103–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-021-03992-2>

72. Shokraee K, Moradi S, Eftekhari T, Shajari R, Masoumi M. Reactive arthritis in the right hip following COVID-19 infection: a case report. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*. [Internet]. 2021;7(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40794-021-00142-6>
73. Sureja NP, Nandamuri D. Reactive arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology Advances in Practice*. [Internet]. 2021;5(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkab001>
74. Sidhu A, Selvan S, Alkutobi Z. EP02 A rare case of Reactive arthritis secondary to COVID-19. *Rheumatology Advances in Practice*. [Internet]. 2020;4(Supplement_1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkaa052.001>
75. Crivelenti LR de MP, Frazão MMN, Maia MP de M, Gomes FHR, de Carvalho LM. Chronic arthritis related to SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient: A case report. *The Brazilian journal of infectious diseases* [Internet]. 2021;25(3):101585. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101585>
76. Teresa Resende Neves, Ana Luísa Lourenço, Alves P, Teiga C, António Proença Caetano. Bilateral shoulder arthritis in COVID-19 patient after prolonged mechanical ventilation assist: a case report. *Radiology case reports*. [Internet]. 2021;16(10):2894–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2021.06.085>
77. Eduard Pavelić, David Glavaš Weinberger, Čemerin M, Rod E, Dragan Primorac. Diagnostic considerations in the clinical management of sudden swelling of the knee: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*. [Internet]. 2024;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-023-04336-8>
78. Apaydin H. A case of HLA-B27 positive reactive arthritis associated with SARS-CoV2 infection. *Northern Clinics of Istanbul*. [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14744/nci.2020.88965>
79. Colatutto D, Sonaglia A, Zabotti A, Cereser L, Girometti R, Quartuccio L. Post-COVID-19 arthritis and sacroiliitis: Natural history with longitudinal magnetic resonance imaging study in two cases and review of the literature. *Viruses* [Internet]. 2021;13(8):1558. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v13081558>
80. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Axial and peripheral spondyloarthritis triggered by sars-cov-2 infection: a report of two cases. *Reumatismo* [Internet]. 2021;73(1):59–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2021.1374>
81. Sheshagiri Rao Ganta, Garg A, Shah K, Solanki H, Vachhani A, Yadav R, et al. Post Covid-19 Reactive Arthritis in Two Stem Cell Transplant Recipients. *Indian journal of hematology and blood transfusion/Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. [Internet]. 2023;39(1):154–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-022-01549-7>
82. Talarico R, Stagnaro C, Ferro F, Carli L, Mosca M. Symmetric peripheral polyarthritis developed during SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Rheumatology*. [Internet]. 2020;2(9):e518–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30216-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30216-2)

83. Parisi S, Borrelli R, Bianchi S, Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *The Lancet Rheumatology*. [Internet]. 2020;2(11):e655–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30348-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30348-9)
84. Houshmand H, Abounoori M, Ghaemi R, Bayat S, Houshmand G. Ten-year-old boy with atypical COVID-19 symptom presentation: A case report. *Clinical Case Reports*. [Internet]. 2021;9(1):304–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.3521>
85. Salvatierra J, Martínez-Peñalver D, Salvatierra-Velasco L. CoVid-19 related dactylitis. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2020;87(6):660. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.06.009>
86. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, Doria A, Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clinical Rheumatology* [Internet]. 2021 Aug 1;40(8):3357–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33587197/>
87. Baimukhamedov C, Barskova T, Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Rheumatology*. [Internet]. 2021;3(5):e324–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00067-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00067-9)
88. Gibson M, Sampat K, Coakley G. EP15 A self-limiting symmetrical polyarthritis following COVID-19 infection. *Rheumatology Advances in Practice*. [Internet]. 2020;4(Supplement_1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkaa052.014>
89. Mukarram MS, Ishaq Ghauri M, Sethar S, Afsar N, Riaz A, Ishaq K. COVID-19: An emerging culprit of inflammatory arthritis. *Case Reports in Rheumatology* [Internet]. 2021; 2021:1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6610340>
90. Pal A, Roongta R, Mondal S, Sinha D, Sinhamahapatra P, Ghosh A, et al. Does post-COVID reactive arthritis exist? Experience of a tertiary care centre with a review of the literature. *Reumatologia Clinica* [Internet]. 2023;19(2):67–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2022.03.004>
91. Saikali W, Gharib S. The first non-radiographic axial spondyloarthritis with COVID-19. *Immunity, Inflammation and Disease*. [Internet]. 2021;9(3):628–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.448>
92. Waller R, Price E, Carty S, Ahmed A, Collins D. EP01 Post COVID-19 reactive arthritis. *Rheumatology Advances in Practice*. [Internet]. 2020;4(Supplement_1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkaa052>
93. Di Carlo M, Tardella M, Salaffi F. Can SARS-CoV-2 induce reactive arthritis? *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2021; 39 Suppl 128(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506755/>
94. Chalasani V, Parameswaran P, Cherico A, Villgran V, Lowther H, Marco J. SARS-CoV-2 multisystem inflammatory syndrome in an adult presenting with polyarthritis treated with anakinra. *Rheumatology* [Internet]. 2022;61(2):e33–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab697>

95. Ismael AT, Yves-Zakari KOD, Tchenadoyo BYL, Mamadou BMB, Nadège YW, Aziz A, et al. Covid-19-related right hip monoarthritis: A case report and literature review. *Clinical case reports*. [Internet]. 2024;12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.8462>
96. Kalavrytinou D, Kosmidis I-A. Acute COVID-related hip arthritis. *Case Report and Literature Review. Journal of orthopaedic case reports*. [Internet]. 2023;13(6):40–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.13107/jocr.2023.v13.i06.3688>
97. Kuschner Z, Ortega A, Mukherji P. A case of SARS-CoV-2-associated arthritis with detection of viral RNA in synovial fluid. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open*. [Internet]. 2021;2(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/emp2.12452>
98. Ansari G, Borg FA, Koduri G. O06 Inflammatory arthritis triggered by COVID-19. *Rheumatology Advances in Practice*. [Internet]. 2020; 4(Supplement_1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkaa053.005>
99. Deeb M, Moloney PB, McCarthy G, Stack J, Lynch T, Llamas OY. Inflammatory Arthritis Post Covid-19 Infection. *Irish Medical Journal* [Internet]. 2022; 115(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279059/>
100. Santacruz JC, Mantilla MJ, Pulido S, Arzuaga A, Bello JM, Londono J. HIV and COVID-19 coinfection: A synergism that results in more severe forms of reactive arthritis. *Cureus* [Internet]. 2021; 13(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34925998/>
101. Roy A, Singh A, Naranje KM, Verma A, Bajpai S. A case of fleeting reactive arthritis in an infant: Extended effect of COVID antibodies from mother. *Indian Journal of Pediatrics*. [Internet]. 2022;89(9):929–929. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-022-04300-2>
102. Bekarysova D, Yessirkepov M, Zimba O, Gasparyan AY, Ahmed S. Reactive arthritis before and after the onset of the COVID-19 pandemic. *Clinical Rheumatology*. [Internet]. 2022;41(6):1641–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-022-06120-3>
103. Slouma M, Abbas M, Mehmlı T, Dhahri R, Metoui L, Gharsallah I, et al. Reactive arthritis occurring after COVID-19 infection: a narrative review. *Infection* [Internet]. 2023;51(1):37–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-022-01858-z>
104. Migliorini F, Karlsson J, Maffulli N. Reactive arthritis following COVID-19: cause for concern. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. [Internet]. 2023 [citado el 22 de mayo de 2024];31(6):2068–70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9942056/>
105. Zarpoosh M, Amirian P. COVID-associated arthritis after severe and non-severe COVID-19: A systematic review. *Immunity, inflammation and disease* [Internet]. 2023;11(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.1035>
106. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2014;13(4–5):546–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418301/>

107. Wendling D, Prati C, Chouk M, Verhoeven F. Reactive Arthritis: Treatment Challenges and Future Perspectives. *Current Rheumatology Reports*. [Internet]. 2020; 22(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458153/>
108. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. [Internet]. 2021;20(4):102792. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
109. CDC COVID-19 Response Team, Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, et al. Severe outcomes among patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–march 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020; 69(12):343–6. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm>
110. Borges-Costa J, Pacheco D, Antunes J, Sacramento-Marques M. Síndrome de Reiter (artritis reactiva). *Piel (Barc, Internet)* [Internet]. 2012;27(7):384–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2012.02.007>
111. F. Alkindi, Khalid Alseiari, K. Al Naqbi. AB0692 REACTIVE ARTHRITIS ASSOCIATED WITH COVID-19 INFECTION: A REVIEW. *Annals of the Rheumatic Diseases*. [Internet]. 2021;80(Suppl 1):1379.2-1379. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/80/Suppl_1/1379.2.abstract
112. Tuta-Quintero E, Santacruz JC, Camacho J, Olivella J, Collazos E, Gómez JC, et al. Relación clínica entre la artritis reactiva y la infección por SARS-CoV-2: una revisión exploratoria. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2023.04.001>
113. Jubber A, Moorthy A. Reactive arthritis: a clinical review. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. [Internet]. 2021;51(3):288–97. Disponible en: https://www.rcpe.ac.uk/sites/default/files/jrcpe_51_3_jubber.pdf
114. Bas S. Lower level of synovial fluid interferon-gamma in HLA-B27-positive than in HLA-B27-negative patients with Chlamydia trachomatis reactive arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2003; 42(3):461–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12626797/>

9. Anexos

Tabla 1: Edad de presentación

Estadísticos		
Edad		
N	Válido	92
	Perdidos	0
Media		40,296
Moda		37,0
Desv. Desviación		17,8279

Tabla 2: Distribución por sexo

Estadísticos		
Sexo		
N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		1

Sexo					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	44	47,8	47,8	47,8
	Femenino	48	52,2	52,2	100,0
Total		92	100,0	100,0	

Tabla 3: Tiempo transcurrido en días desde el inicio de los síntomas de Covid-19 y los síntomas de patología articular.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiempo (días) desde la infección	83	0	168	27,45	24,913
N válido (por lista)	83				

Tabla 4: Diagnóstico de infección activa actual

Estadísticos

Dx infección activa Covid

N	Válido	92
	Perdidos	0

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0.0	63	68,5	68,5	68,5
	1.0	29	31,5	31,5	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 5: Diagnóstico previo de infección por Sars-CoV-2 a la sintomatología articular

Estadísticos

Confirmación dx covid-19 previo

N	Válido	92
	Perdidos	0

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0.0	3	3,3	3,3	3,3
	1.0	89	96,7	96,7	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 6: Necesidad de hospitalización

Estadísticos

Hospitalización

N	Válido	92
	Perdidos	0

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0.0	73	79,3	79,3	79,3
	1.0	19	20,7	20,7	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 7: Frecuencia afectación por articulación

Estadísticos

ART. 1

N	Válido	205
	Perdidos	0
Moda		10,00

ART. 1

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Femorotibial	52	25,4	25,4	25,4
	Radiocarpiana	33	16,1	16,1	41,5
	Peroneoastragalina	37	18,0	18,0	59,5
	IFP	14	6,8	6,8	66,3
	IFD	4	2,0	2,0	68,3
	MTF	11	5,4	5,4	73,7
	Humeroulnar	10	4,9	4,9	78,5
	Glenohumeral	10	4,9	4,9	83,4
	Sacroiliaca	18	8,8	8,8	92,2
	MCP	15	7,3	7,3	99,5
	Costovertebral	1	,5	,5	100,0
	Total	205	100,0	100,0	

Tabla 8: Origen étnico más frecuente

Estadísticos

origen

N	Válido	92
	Perdidos	0

origen

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0.0	12	13,0	13,0	13,0
	1.0	2	2,2	2,2	15,2
	10.0	1	1,1	1,1	16,3
	2.0	10	10,9	10,9	27,2
	3.0	13	14,1	14,1	41,3
	4.0	3	3,3	3,3	44,6
	5.0	10	10,9	10,9	55,4
	6.0	2	2,2	2,2	57,6
	7.0	34	37,0	37,0	94,6
	8.0	2	2,2	2,2	96,7
	9.0	3	3,3	3,3	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Leyenda: 0: América del Norte, 1: América del Sur, 2: Europa del Norte, 3: Europa del Sur, 4: Europa Occidental, 5: Oriente Próximo, 6: Asia Central, 7: Asia del Sur, 8: Asia Oriental, 9: África del Norte, 10: África Occidental

Tabla 9: Relación entre origen del individuo y la articulación afectada

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
origen* ART. 1	205	100,0%	0	0,0%	205	100,0%

Tabla cruzada origen*ART. 1

Recuento

origen		ART. 1											Total
		Femorotibial	Radiocarpiana	Peroneoastragalina	IFP	IFD	MTF	Humeroulnal	Glennotumeral	Sacroiliaca	MCP	Costovertebral	
America del Norte	7	8	4	1	0	3	2	3	4	0	0	32	
America del Sur	2	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	8	
Europa del Norte	7	4	2	2	1	1	2	2	3	3	1	28	
Europa del Sur	3	1	4	3	1	1	0	1	3	4	0	21	
Europa Occidental	2	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0	7	
Oriente Próximo	4	3	2	2	2	2	3	0	5	0	0	23	
Asia Central	2	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	5	
Asia del Sur	22	12	19	4	0	2	2	3	1	7	0	72	
Asia Oriental	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Africa del Norte	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	6	
100,00	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
Total		52	33	37	14	4	11	10	18	15	1	205	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	97,546 ^a	100	,551
Razón de verosimilitud	97,057	100	,565
Asociación lineal por lineal	4,011	1	,045
N de casos válidos	205		

a. 109 casillas (90,1%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,00.

Tabla 10: Frecuencia de afectación bilateral/ unilateral

Estadísticos

Bilateral Unilateral

N	Válido	Perdidos
	92	0
Moda	1,00	

Bilateral Unilateral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Unilateral	30	32,6	32,6	32,6
	Bilateral	62	67,4	67,4	100,0
Total		92	100,0	100,0	

Tabla 11: Frecuencia de afectación simétrica/ asimétrica

Estadísticos

Simetrica Asimetrica

N	Válido	Perdidos
	92	0
Moda	1,00	

Simetrica Asimetrica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Asimetrica	44	47,8	47,8	47,8
	Simetrica	48	52,2	52,2	100,0
Total		92	100,0	100,0	

Tabla 12: Frecuencia de presentación de manifestaciones extraarticulares

Estadísticos

manifestaciones extraarticulares

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		0

manifestaciones extraarticulares

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	65	70,7	70,7	70,7
	Nódulos de Heberden y Bouchard	1	1,1	1,1	71,7
	Hepatitis	1	1,1	1,1	72,8
	Mialgia	4	4,3	4,3	77,2
	Exantema eritematoso	7	7,6	7,6	84,8
	Conjuntivitis	4	4,3	4,3	89,1
	Tiroiditis	1	1,1	1,1	90,2
	Fiebre	2	2,2	2,2	92,4
	Púrpura	1	1,1	1,1	93,5
	Uveítis	1	1,1	1,1	94,6
	Diarrea	3	3,3	3,3	97,8
	Dactilitis	1	1,1	1,1	98,9
	Dolor abdominal	1	1,1	1,1	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 13: Frecuencia de presentación de rigidez articular

Estadísticos

rigidez

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		0

rigidez

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	69	75,0	75,0	75,0
	Si	23	25,0	25,0	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 14: Frecuencia de presencia de sinovitis o entesitis

Estadísticos

Sinovitis entesitis

N	Válido	92
	Perdidos	0

Sinovitis entesitis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0.0	56	60,9	60,9	60,9
	1.0	36	39,1	39,1	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 15: Frecuencia de positividad para anticuerpos anti-CCP

Estadísticos

ANTI-CCP

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		1

ANTI-CCP

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no realiz.	21	22,8	22,8	22,8
	negativo	68	73,9	73,9	96,7
	positivo	3	3,3	3,3	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 16: Interrelación entre anti-CCP y presentación de rigidez articular.

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ANTICCP2 * rigidez	71	77,2%	21	22,8%	92	100,0%

Tabla cruzada ANTICCP2*rigidez

Recuento

		rigidez		Total
		No	Si	
ANTICCP2	negativo	50	18	68
	positivo	2	1	3
Total		52	19	71

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,069 ^a	1	,793		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,066	1	,797		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,613
Asociación lineal por lineal	,068	1	,794		
N de casos válidos	71				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,80.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 17: Frecuencia de positividad de anticuerpos antinucleares (ANA)

Estadísticos

ANA

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		1

ANA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no realiz.	23	25,0	25,0	25,0
	negativo	66	71,7	71,7	96,7
	positivo	3	3,3	3,3	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 18: Interrelación entre la positividad anticuerpos antinucleares y la presencia de rigidez.

Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ANA2 * rigidez	69	75,0%	23	25,0%	92	100,0%

Tabla cruzada ANA2*rigidez

Recuento

		rigidez		Total
		No	Si	
ANA2	1,00	51	15	66
	2,00	2	1	3
Total		53	16	69

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,181 ^a	1	,670		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,167	1	,683		
Prueba exacta de Fisher				,553	,553
Asociación lineal por lineal	,179	1	,673		
N de casos válidos	69				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,70.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 19: Frecuencia de positividad factor reumatoide (FR)

Estadísticos

FR

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		1

FR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no realiz.	11	12,0	12,0	12,0
	negativo	75	81,5	81,5	93,5
	positivo	6	6,5	6,5	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 20: Interrelación entre la positividad del factor reumatoide y la presencia de rigidez.

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
	FR2 * rigidez	81	88,0%	11	12,0%	92

Tabla cruzada FR2*rigidez

Recuento

	rigidez	No		Si		Total
		No	Si	No	Si	
FR2	negativo	56	19	75		75
	positivo	3	3	6		6
Total		59	22	81		81

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,709 ^a	1	,191		
Corrección de continuidad ^b	,689	1	,406		
Razón de verosimilitud	1,533	1	,216		
Prueba exacta de Fisher				,337	,198
Asociación lineal por lineal	1,688	1	,194		
N de casos válidos	81				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,63.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 21: Interrelación ente la positividad anti-CCP y presencia de sinovitis/ entesitis

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ANTICCP2 * Sinovitis entesitis	71	77,2%	21	22,8%	92	100,0%

Tabla cruzada ANTICCP2*Sinovitis entesitis

Recuento

		Sinovitis entesitis		Total
		0.0	1.0	
ANTICCP2	negativo	39	29	68
	positivo	3	0	3
Total		42	29	71

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,163 ^a	1	,141		
Corrección de continuidad ^b	,758	1	,384		
Razón de verosimilitud	3,241	1	,072		
Prueba exacta de Fisher				,265	,201
N de casos válidos	71				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,23.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 22: Interrelación entre positividad ANA y presencia de sinovitis o entesitis

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ANA2 * Sinovitis entesitis	69	75,0%	23	25,0%	92	100,0%

Tabla cruzada ANA2*Sinovitis entesitis

Recuento

		Sinovitis entesitis		Total
		0.0	1.0	
ANA2	1,00	44	22	66
	2,00	1	2	3
Total		45	24	69

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,406 ^a	1	,236		
Corrección de continuidad ^b	,320	1	,572		
Razón de verosimilitud	1,322	1	,250		
Prueba exacta de Fisher				,276	,276
N de casos válidos	69				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,04.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 23: Interrelación entre la positividad FR y presencia de sinovitis o entesitis

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
	FR2 * Sinovitis entesitis	81	88,0%	11	12,0%	92

Tabla cruzada FR2*Sinovitis entesitis

Recuento

		Sinovitis entesitis		Total
		0.0	1.0	
FR2	negativo	43	32	75
	positivo	5	1	6
Total		48	33	81

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,556 ^a	1	,212		
Corrección de continuidad ^b	,665	1	,415		
Razón de verosimilitud	1,736	1	,188		
Prueba exacta de Fisher				,393	,212
N de casos válidos	81				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,44.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 24: Frecuencia de elevación de los marcadores inflamatorios

Estadísticos

MARC. INFL

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		2

MARC. INFL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no realiz.	21	22,8	22,8	22,8
	en rango	16	17,4	17,4	40,2
	elevados	55	59,8	59,8	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 25: Correlación entre la elevación de los marcadores inflamatorios y la hospitalización durante la enfermedad por Sars-CoV-2

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Hospitalización * MARC.INFL2	71	77,2%	21	22,8%	92	100,0%

Tabla cruzada Hospitalización*MARC.INFL2

Recuento

Hospitalización		MARC.INFL2		Total
		en rango	elevados	
Hospitalización	0.0	13	41	54
	1.0	3	14	17
Total		16	55	71

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,306 ^a	1	,580		
Corrección de continuidad ^b	,049	1	,826		
Razón de verosimilitud	,318	1	,573		
Prueba exacta de Fisher				,745	,426
N de casos válidos	71				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,83.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 26: Relación entre la elevación de los marcadores inflamatorios y la presencia de sinovitis/ entesitis

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sinovitis entesitis * MARC.INFL2	71	77,2%	21	22,8%	92	100,0%

Tabla cruzada Sinovitis entesitis*MARC.INFL2

Recuento

Sinovitis entesitis		MARC.INFL2		Total
		en rango	elevados	
Sinovitis entesitis	0.0	11	35	46
	1.0	5	20	25
Total		16	55	71

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,142 ^a	1	,706		
Corrección de continuidad ^b	,006	1	,937		
Razón de verosimilitud	,144	1	,704		
Prueba exacta de Fisher				,775	,475
N de casos válidos	71				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,63.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 27: Frecuencia de presencia de HLA-B27

Estadísticos

HLA-B27

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		0

HLA-B27

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no realiz.	61	66,3	66,3	66,3
	negativo	24	26,1	26,1	92,4
	positivo	7	7,6	7,6	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 28: Relación entre la presencia de HLA-B27 y el reporte de manifestaciones extraarticulares

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
	manifestaciones extramusculares * HLAB27_2	31	33,7%	61	66,3%	92

Tabla cruzada manifestaciones extramusculares*HLAB27_2

Recuento

	No	HLAB27_2		Total
		Negativo	positivo	
manifestaciones extramusculares				
	No	15	3	18
	Exantema eritematoso	3	0	3
	Conjuntivitis	1	1	2
	Tiroiditis	1	0	1
	Fiebre	1	0	1
	Púrpura	0	1	1
	Uveítis	1	0	1
	Diarrea	1	2	3
	Dactilitis	1	0	1
Total		24	7	31

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,026 ^a	8	,263
Razón de verosimilitud	10,306	8	,244
Asociación lineal por lineal	1,696	1	,193
N de casos válidos	31		

a. 17 casillas (94,4%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,23.

Tabla 29: Relación entre HLA-B27 y la afectación de la articulación sacroilíaca

Resumen de procesamiento de casos

	Válido		Casos Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sacroilíaca * HLAB27_2	31	33,7%	61	66,3%	92	100,0%

Tabla cruzada Sacroilíaca*HLAB27_2

Recuento

		HLAB27_2		Total
		Negativo	positivo	
Sacroilíaca	Si	6	3	9
	No	18	4	22
Total		24	7	31

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,839 ^a	1	,360		
Corrección de continuidad ^b	,196	1	,658		
Razón de verosimilitud	,798	1	,372		
Prueba exacta de Fisher				,384	,319
Asociación lineal por lineal	,812	1	,368		
N de casos válidos	31				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,03.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 30: Aspecto líquido sinovial

Estadísticos

Aspecto liq. Sinovial

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		0

Aspecto liq. Sinovial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No realiz.	75	81,5	81,5	81,5
	Inflamatorio	15	16,3	16,3	97,8
	Septico	2	2,2	2,2	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 31: Cultivo líquido sinovial

Estadísticos

cultivo liq. Sinovial

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		0

cultivo liq. Sinovial

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no realiz.	72	78,3	78,3	78,3
	negativo	20	21,7	21,7	100,0
Total		92	100,0	100,0	

Tabla 32: Presencia de microcristales en el líquido sinovial

Estadísticos

liq. Sinovial microcristales

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		0

liq. Sinovial microcristales

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no realiz.	77	83,7	83,7	83,7
	negativo	15	16,3	16,3	100,0
Total		92	100,0	100,0	

Tabla 33: Tiempo de resolución en días desde el inicio del tratamiento

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tiempo de resolución en días	30	3	120	26,50	26,197
N válido (por lista)	30				

Tabla 34: Resultado más frecuente

Estadísticos

Resultado

N	Válido	92
	Perdidos	0
Moda		0

Resultado

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	resolución	79	85,9	85,9	85,9
	mejoría	5	5,4	5,4	91,3
	refractario	1	1,1	1,1	92,4
	desconocido	7	7,6	7,6	100,0
Total		92	100,0	100,0	

Tabla 35: Relación entre el sexo y el periodo de resolución

Estadísticas de grupo

	Sexo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo de resolución en días	Masculino	17	26,06	32,258	7,824
	Femenino	13	27,08	16,444	4,561

Prueba de muestras independientes

Prueba de Levene de igualdad de varianzas

Tiempo de resolución en días	Se asumen varianzas iguales	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo de resolución en días	Se asumen varianzas iguales	1,816	,189	-.104	28	,918	-1,018	9,821	-21,135	19,099
	No se asumen varianzas iguales			-.112	24,890	,911	-1,018	9,056	-19,673	17,637

Tamaños de efecto de muestras independientes

Tiempo de resolución en días	Standardizer ^a	Estimación de puntos	Intervalo de confianza al 95%		
			Inferior	Superior	
Tiempo de resolución en días	d de Cohen	26,655	-.038	-.760	,684
	corrección de Hedges	27,397	-.037	-.739	,666
	delta de Glass	16,444	-.062	-.783	,662

a. El denominador utilizado en la estimación de tamaños del efecto. La d de Cohen utiliza la desviación estándar combinada. La corrección de Hedges utiliza la desviación estándar combinada, más un factor de corrección. El delta de Glass utiliza la desviación estándar de muestra del grupo de control.

Tabla 36: Tratamiento administrado

No

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	2	2,2	2,2	2,2
	No	90	97,8	97,8	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

AINES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	61	66,3	66,3	66,3
	No	31	33,7	33,7	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Corticoesteroide

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	43	46,7	46,7	46,7
	No	49	53,3	53,3	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Corticoesteroide_intraarticular

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	8	8,7	8,7	8,7
	No	84	91,3	91,3	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Metotrexato

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	6	6,5	6,5	6,5
	No	86	93,5	93,5	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Antibiótico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	5	5,4	5,4	5,4
	No	87	94,6	94,6	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Anti_TNF

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	4	4,3	4,3	4,3
	No	88	95,7	95,7	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Hidroxicloroquina

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	3	3,3	3,3	3,3
	No	89	96,7	96,7	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Sinovectomia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	2	2,2	2,2	2,2
	No	90	97,8	97,8	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Analgésico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	2	2,2	2,2	2,2
	No	90	97,8	97,8	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Sulfasalazina

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	1	1,1	1,1	1,1
	No	91	98,9	98,9	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Leflunomida

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	5	5,4	5,4	5,4
	No	87	94,6	94,6	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Anti_il1

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	1	1,1	1,1	1,1
	No	91	98,9	98,9	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Anti_JAK

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	1	1,1	1,1	1,1
	No	91	98,9	98,9	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

Tabla 37: Tratamientos más frecuentes administrados en combinación

AINES_Corticoesteroide

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	13	13,8	13,8	13,8
	No	81	86,2	86,2	100,0
	Total	94	100,0	100,0	

AINES_Corticoesteroide_intraarticular

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	5	5,3	5,3	5,3
	No	89	94,7	94,7	100,0
	Total	94	100,0	100,0	

Corticoesteroide_AINES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	6	6,4	6,4	6,4
	No	88	93,6	93,6	100,0
	Total	94	100,0	100,0	

AINES_Metotrexato

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	1	1,1	1,1	1,1
	No	93	98,9	98,9	100,0
	Total	94	100,0	100,0	

Corticoesteroide_Anti_TNF

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	3	3,2	3,2	3,2
	No	91	96,8	96,8	100,0
	Total	94	100,0	100,0	

Tabla 38: Relación entre la combinación AINE + corticoesteroide vía oral y el tiempo de resolución

Estadísticas de grupo

	AINES_Corticoesteroide	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo de resolución en días	Si	5	23,60	19,882	8,892
	No	25	27,08	27,591	5,518

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo de resolución en días	Se asumen varianzas iguales	,131	,720	-,267	28	,792	-3,480	13,044	-30,200	23,240
	No se asumen varianzas iguales			-,333	7,489	,749	-3,480	10,465	-27,901	20,941

Tamaños de efecto de muestras independientes

		Standardizer ^a	Estimación de puntos	Intervalo de confianza al 95%	
				Inferior	Superior
Tiempo de resolución en días	d de Cohen	26,626	-,131	-1,090	,831
	corrección de Hedges	27,367	-,127	-1,061	,809
	delta de Glass	27,591	-,126	-1,086	,836

a. El denominador utilizado en la estimación de tamaños del efecto.
 La d de Cohen utiliza la desviación estándar combinada.
 La corrección de Hedges utiliza la desviación estándar combinada, más un factor de corrección.
 El delta de Glass utiliza la desviación estándar de muestra del grupo de control.

Tabla 39: Relación entre la combinación AINE + corticoesteroide intraarticular y el tiempo de resolución

Estadísticas de grupo					
	AINES_Corticoesteroide_intraarticular	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo de resolución en días	Si	2	16,50	16,263	11,500
	No	28	27,21	26,821	5,069

Prueba de muestras independientes										
Prueba de Levene de igualdad de varianzas					prueba t para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo de resolución en días	Se asumen varianzas iguales	,227	,637	-,552	28	,585	-10,714	19,408	-50,470	29,041
	No se asumen varianzas iguales			-,853	1,424	,513	-10,714	12,567	-92,224	70,795

Tamaños de efecto de muestras independientes					
		Standardizer ^a	Estimación de puntos	Intervalo de confianza al 95%	
				Inferior	Superior
Tiempo de resolución en días	d de Cohen	26,516	-,404	-1,839	1,038
	corrección de Hedges	27,254	-,393	-1,789	1,010
	delta de Glass	26,821	-,399	-1,834	1,043

a. El denominador utilizado en la estimación de tamaños del efecto.
 La d de Cohen utiliza la desviación estándar combinada.
 La corrección de Hedges utiliza la desviación estándar combinada, más un factor de corrección.
 El delta de Glass utiliza la desviación estándar de muestra del grupo de control.