

Terapias biológicas en tiempos de COVID-19

ANTONIA VALENZUELA V.

Depto. de Reumatología e Inmunología Clínica, División de Medicina Interna,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Palabras clave:

Biológicos
COVID-19
Coronavirus
Pandemia

RESUMEN

La infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha planteado importantes desafíos para pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes en tratamiento con agentes biológicos. Actualmente no hay evidencia contundente sobre cómo esta terapia afecta el riesgo de adquirir esta infección o su evolución. Sin embargo, hay datos sobre el riesgo de infecciones virales con agentes biológicos en pacientes con enfermedades reumatológicas y específicamente cuál ha sido la experiencia de pacientes inmunosuprimidos con otros coronavirus. Además, ya se han publicado algunos estudios observacionales que han examinado la incidencia y severidad de COVID-19 en pacientes usuarios de biológicos. Por último, el creciente conocimiento sobre la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 está paradójicamente apoyando el papel beneficioso de algunos agentes biológicos como los inhibidores de IL-6 (Tocilizumab) e IL-1 (Anakinra) en COVID-19 grave. Se revisará la evidencia disponible para el manejo de pacientes reumatológicos con terapias biológicas en tiempos de pandemia.

Biological therapies in times of COVID-19

Keywords:

Biological
COVID-19
Coronaviruses
Pandemic

ABSTRACT

The infection caused by SARS-CoV-2 (COVID-19) has posed significant challenges for patients with autoimmune rheumatic diseases being treated with biological agents. There is currently no conclusive evidence on how this therapy affects the risk of acquiring this infection or its outcomes. However, there are data on the risk of viral infections with biological agents in patients with rheumatologic diseases, and specifically what has been the experience of immunosuppressed patients with other coronaviruses. In addition, some observational studies have already been published that have examined the incidence and severity of COVID-19 in patients using biologics. Finally, the growing knowledge about the pathophysiology of SARS-CoV-2 infection is paradoxically supporting the beneficial role of some biological agents such as IL-6 (Tocilizumab) and IL-1 (Anakinra) inhibitors in severe COVID-19. The available evidence for the management of rheumatology patients with biological therapies in times of pandemic will be reviewed.

Correspondencia: Dra. Antonia Valenzuela V.

Profesor Asistente. Depto de Inmunología Clínica y Reumatología
División de Medicina Interna. Pontificia Universidad Católica de Chile
Dirección: Diagonal Paraguay 362, Piso 6, Of 629, Santiago, Chile
Teléfono: +56 2 23549019
Correo electrónico: antonia.valenzuela@uc.cl

Introducción

En diciembre de 2019, la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, se convirtió en el centro de un brote de neumonía causada por un nuevo coronavirus, nombrado SARS-CoV-2 por su relación estructural con el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).¹ Rápidamente, la propagación del virus hacia otros países generó una emergencia sanitaria mundial,² planteando importantes desafíos para la salud pública, la investigación y las comunidades médicas.³

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2, enfermedad posteriormente llamada COVID-19, abarca desde una infección asintomática hasta una neumonía viral grave con insuficiencia respiratoria e incluso muerte en una minoría de los pacientes, especialmente en aquellos con comorbilidades o edad avanzada.⁴

La pandemia de COVID-19 ha sido especialmente preocupante para los reumatólogos y nuestros pacientes ya que la mayoría de ellos tienen una disfunción basal del sistema inmune y comúnmente están en tratamiento con fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores,⁵ poniéndolos potencialmente en este grupo de mayor riesgo. Sin embargo, en este momento no tenemos evidencia suficiente para apoyar o rechazar esta suposición. En un estudio recientemente publicado en NEJM que incluyó 8910 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Asia, Europa y Norteamérica, la inmunosupresión (definida como uso de glucocorticoides, condición inmunológica preexistente o quimioterapia en pacientes con cáncer) no fueron predictores independientes de mortalidad,⁶ pero los pacientes inmunosuprimidos solo incluían un 2.7% del total por lo que es difícil ser concluyentes.

Las terapias biológicas son drogas que se dirigen a componentes específicos involucrados en la fisiopatología de la condición para la que se indican y son en la actualidad, ampliamente usados en pacientes con artritis inflamatorias y enfermedades autoinmunes reumatólogicas. Un efecto adverso conocido de estas terapias es el aumento del riesgo de infecciones, principalmente bacterianas y por micobacterias, sin embargo, también infecciones virales.^{7,8}

Dada la naturaleza novedosa y el conocimiento en rápida evolución sobre COVID-19, actualmente no hay datos específicos basados en evidencia sobre cómo la terapia biológica afecta el riesgo de los pacientes de adquirir

esta infección o su evolución. Sin embargo, sabemos de datos más generales sobre el riesgo de infecciones virales con agentes biológicos en enfermedades reumatólogicas a partir de datos de ensayos clínicos y múltiples registros nacionales de biológicos, y específicamente cuál ha sido la experiencia de estos pacientes con otros coronavirus. Por otro lado, ya se han publicado algunos estudios observacionales que han examinado la incidencia y severidad de COVID-19 en pacientes reumatólogicos en tratamiento con terapias biológicas, además de algunas guías de recomendación basadas en consensos de expertos. Revisaremos esta evidencia a continuación, con la esperanza de que sirva para guiar científicamente el manejo con terapias biológicas en nuestros pacientes en tiempos de pandemia.

Riesgo de infecciones virales con terapias biológicas

Los registros nacionales de pacientes con enfermedades reumáticas usuarios de agentes biológicos han confirmado que los pacientes en tratamiento con agentes biológicos tienen un mayor riesgo de infecciones en comparación a la población general,⁷ y a los pacientes en tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad sintéticos,⁹ y que en general, no hay diferencias entre los distintos biológicos.¹⁰ Este riesgo ha sido más estudiado para infecciones graves y oportunistas, con menos evidencia disponible específicamente para infecciones virales.¹¹ Sin embargo, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) junto con el interferón gamma (IFN- γ), juegan un rol importante en la respuesta inmune contra los virus, por lo que su inhibición teóricamente podría aumentar el riesgo de infecciones virales,¹² lo que se ha reportado para herpes zoster con inhibidores de TNF (anti-TNF),¹³ el virus de hepatitis B y más anecdóticamente para citomegalovirus o virus de Epstein-Barr.¹¹

Experiencia con otros coronavirus

En el pasado reciente, otros dos coronavirus han causado brotes epidémicos importantes- el SARS y el virus causante del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), con tasas de mortalidad de 10% y 36%, respectivamente.¹⁴ A la fecha, no se ha reportado un aumento de la mortalidad ni peor pronóstico en pacientes en

tratamiento inmunosupresor secundario a trasplante de órganos, cáncer o enfermedades autoinmunes,¹⁵ aunque el riesgo específico de pacientes usuarios de agentes biológicos es desconocido.

Reportes de COVID-19 en pacientes con terapias biológicas

Probablemente el esfuerzo más importante que se ha hecho a la fecha para entender cómo interactúa COVID-19 con las enfermedades reumáticas y sus tratamientos es la creación de la Alianza Global de Reumatología COVID-19 (COVID-19 *Global Rheumatology Alliance*), un esfuerzo colaborativo mundial de recopilación de información clínica y de laboratorio de pacientes con enfermedades reumatológicas diagnosticados con COVID-19.⁵ Un análisis preliminar de este registro incluyó 110 pacientes provenientes de Europa, América, Asia, África y Oceanía (72% mujeres, 36% con artritis reumatoide (AR), 45% usuarios de agentes biológicos) y reportó solo un 5% (6 pacientes) de mortalidad.¹⁶

Un estudio publicado por Monti *et al.* reportó que dentro de un grupo de 320 pacientes con enfermedades reumatológicas (52% en tratamiento con anti-TNF, 40% con otros agentes biológicos), 4 pacientes tuvieron síntomas sugerentes de COVID-19 y 4 fueron confirmados con la enfermedad.¹⁷ De éstos, ninguno desarrolló complicaciones respiratorias graves o murió. Además 5 pacientes reportaron ser contactos de pacientes con COVID-19 confirmado y ninguno desarrolló síntomas. Interesantemente, todos los pacientes con síntomas de infección suspendieron temporalmente su tratamiento inmunosupresor al inicio de los síntomas, sin reportarse reactivación de la enfermedad reumatológica a pesar del estímulo viral intercurrente.

Un tercer estudio realizado en un centro médico en Milán, Italia, incluyó 530 pacientes con enfermedades reumatológicas en tratamiento con agentes biológicos (49% AR, 54% en tratamiento con anti-TNF, 39% con otro biológico, principalmente inhibidores de IL-6 y Abatacept) y reportó que solo 3 tuvieron diagnóstico confirmado de COVID-19.¹⁸ Sin embargo, 15% de los pacientes reportaron síntomas respiratorios, lo que sugiere que la tasa de incidencia global real de COVID-19 podría ser mayor. De los 10 pacientes que fueron contactos de pacientes con COVID-19 confirmado, ninguno desarrolló síntomas. Notablemente, 90% de los pacientes declararon

que habían adoptado alguna estrategia preventiva contra COVID-19 desde el comienzo de la epidemia, como el distanciamiento social y uso de equipos de protección personal como guantes y mascarilla.¹⁸

El estudio más recientemente publicado es una serie de casos en un centro médico en Nueva York, Estados Unidos, que evaluó a 86 pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes con COVID-19 confirmado o cuadro clínico altamente sugerente, y de los cuales 62 (72%) estaban recibiendo biológicos o inhibidores de JAK (44% anti-TNF).¹⁹ Un 16% de los pacientes requirió hospitalización (11% entre los pacientes usuarios de terapias biológicas), lo que según los autores es consistente con la tasa de hospitalización de pacientes con COVID-19 en la población general. Interesantemente, el porcentaje de pacientes en tratamiento con biológicos fue menor en los pacientes que requirieron hospitalización versus pacientes que tuvieron manejo ambulatorio. El estudio incluyó 2 pacientes con enfermedad más grave, ninguno de los cuales estaba recibiendo terapias biológicas.

A pesar de tratarse de estudios observacionales y con muestras pequeñas, estos hallazgos son tranquilizadores ya que sugieren que el uso basal de productos biológicos no estaría asociado con peores resultados de COVID-19.

Recomendaciones de expertos

En base a la evidencia disponible, se han publicado guías de recomendación basadas en consensos de expertos, como las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR)²⁰, Sociedad Alemana de reumatología (DGRh eV)²¹ y Sociedad Italiana de Reumatología.²² Estas coinciden en no interrumpir ni reducir las dosis de los tratamientos inmunosupresores en pacientes con enfermedades reumatológicas estables, incluidos los agentes biológicos, en ausencia de COVID-19 o exposición al SARS-CoV-2. Además de la evidencia disponible hasta ahora, estas recomendaciones se apoyan en que la disminución gradual o la interrupción de productos biológicos potencialmente conllevan a un brote de la enfermedad reumática y que la inflamación subyacente o la actividad de la enfermedad serían un factor de riesgo de infección. Por otro lado, los datos emergentes sugieren que algunos inmunosupresores biológicos podrían mitigar el impacto de COVID-19.

Agentes biológicos para el manejo de COVID-19

Una minoría de pacientes con COVID-19 progresa a una enfermedad más crítica, de los cuales un subgrupo adicional puede desarrollar un síndrome con características de una “tormenta de citoquinas” similar a un síndrome hemofagocítico.²³ Similar a lo que ocurre en el SARS y el MERS, los pacientes con COVID-19 tienen concentraciones plasmáticas aumentadas de citoquinas inflamatorias,²⁴ incluyendo IL-6, IL-12 y TNF- α .²⁵ Por lo tanto, parece razonable que la inhibición de citoquinas inflamatorias por agentes biológicos en este contexto podría ser beneficiosa.^{12, 16} Actualmente, existen varios ensayos clínicos controlados randomizados en curso estudiando la eficacia y seguridad de anticuerpos monoclonales anti-IL-6 (Tocilizumab) en COVID-19 grave.²⁶ Similarmente, varios estudios sugieren que las células infectadas por SARS-CoV producen niveles elevados de IL-1 β , por lo tanto, el uso de antagonistas de IL-1 β (Anakinra) podría reducir la gravedad y la mortalidad de la infección.^{27, 28} Más estudios son necesarios para aclarar el verdadero impacto clínico de estos tratamientos en la infección por COVID-19.

Conclusión

La infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha planteado importantes desafíos para pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes en tratamiento con agentes biológicos. Hasta ahora, pequeños estudios observacionales sugieren que el uso de agentes biológicos no estaría asociado con peores resultados de COVID-19, lo que ha motivado a expertos a recomendar su mantención en pacientes con enfermedad reumatológica estable sin evidencia de infección. Sin embargo, aún quedan interrogantes como, por ejemplo, la seguridad de iniciar biológicos durante la pandemia en pacientes que lo requieren, la utilidad de testear la presencia de SARS-CoV-2 antes del inicio de biológicos y el rol de estos agentes, específicamente tocilizumab o anakinra, en el manejo de COVID-19 grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-3.
2. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102523.
3. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1268-9.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
5. Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol*. 2020.
6. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
7. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(5):327-46.
8. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(12):1649-57.
9. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):503-10.
10. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):1101-36.
11. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gomez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-alpha agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S10-S20.
12. Ali T, Kaitha S, Mahmood S, Ftesi A, Stone J, Bronze MS. Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013;5:79-99.
13. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):997-1001.
14. Amerio P, Prignano F, Giuliani F, Gualdi G. COVID-19 and psoriasis: should we fear for patients treated with biologics? *Dermatol Ther*. 2020.

15. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, Memish ZA, Oh MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(8):e217-e27.
16. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmo-
na L, Mateus EF, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial
data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provid-
er registries. *Lancet Rheumatol.* 2020.
17. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Monte-
cucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with
chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted
therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):667-8.
18. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true in-
cidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann
Rheum Dis.* 2020.
19. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P,
et al. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases -
Case Series from New York. *N Engl J Med.* 2020.
20. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR,
Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance
for the Management of Adult Patients with Rheumatic Disease
During the COVID-19 Pandemic. *Arthritis Rheumatol.* 2020.
21. Schulze-Koops H, Specker C, Iking-Konert C, Holle J, Moosig F,
Krueger K. Preliminary recommendations of the German So-
ciety of Rheumatology (DGRh eV) for the management of pa-
tients with inflammatory rheumatic diseases during the SARS-
CoV-2/Covid-19 pandemic. *Ann Rheum Dis.* 2020.
22. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Ridgway WM, Ger-
shwin ME, et al. Recommendations for coronavirus infection in
rheumatic diseases treated with biologic therapy. *Journal of
Autoimmunity.* 2020;109:102442.
23. McInnes IB. COVID-19 and rheumatology: first steps towards a
different future? *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):551-2.
24. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treat-
ment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164.
25. Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treat-
ment of COVID-19-related ARDS. *J Transl Med.* 2020;18(1):165.
26. Mihai C, Dobrota R, Schroder M, Garaiman A, Jordan S,
Becker MO, et al. COVID-19 in a patient with systemic scler-
osis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann Rheum Dis.*
2020;79(5):668-9.
27. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF,
Bursi R, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Les-
sons from COVID-19. *J Autoimmun.* 2020:102468.
28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Man-
son JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and im-
munosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.