

Los reumatólogos en la pandemia COVID-19

DRA. MILENA MIMICA D., DRA. LORETO MASSARDO V.

Reumatólogas
Centro de Biología Celular y Biomedicina CEBICEM
Facultad de Medicina y Ciencia
Universidad San Sebastián
Santiago – Chile.

Palabras clave:

COVID-19
Reumatología
Inmunomoduladores

Key words:

COVID-19
Rheumatology
Immunomodulators

RESUMEN

Desde fines del 2019 enfrentamos el brote de una nueva infección por coronavirus llamada COVID-19, que rápidamente se transformó en una pandemia y llegó a nuestro país a principios del 2020. Esto ha traído muchas preguntas y desafíos, específicamente en nuestros pacientes con enfermedades autoinmunes, que tienen tradicionalmente mayor riesgo de contraer infecciones y de complicarse por estas. Por otra parte, en el tratamiento actual del síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus SARS-CoV-2 se están usando e investigando varios medicamentos inmunosupresores e inmunomoduladores del arsenal reumatológico para controlar la respuesta inmune exagerada que se produce en el huésped en el COVID-19 grave.

En esta revisión analizamos la literatura existente hasta el momento sobre pacientes reumatológicos y COVID-19, medicamentos reumatológicos en investigación y en uso para el manejo de la infección por SARS-CoV-2, y resumimos ciertas recomendaciones de manejo específicas para nuestros pacientes.

Rheumatologists in the COVID-19 pandemic

ABSTRACT

Since the end of 2019 we have been facing the outbreak of a new coronavirus infection called COVID-19, which quickly turned into a pandemic arriving in Chile in early 2020. This has brought with it many questions and challenges, specifically for our patients with autoimmune diseases, which have an increased risk of infections due to their disease and the use of immunosuppressant and corticosteroid drugs. On the other hand, in the current treatment of severe acute respiratory syndrome caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, several immunosuppressive and immunomodulatory drugs in the rheumatologic arsenal are being used and investigated to control the exaggerated immune response that occurs in the host in serious COVID-19 cases. In this review we investigated the literature to date on rheumatology patients and COVID-19, rheumatology drugs under investigation and in use for the management of SARS-CoV-2 infection, and have summarized certain specific management recommendations for our patients.

Correspondencia:

Carmen Sylva 2444 Providencia, Santiago
Correo electrónico: milena.mimica@uss.cl

Introducción

Lo primero es rendir un homenaje al Dr. Isaac Abadi reciente víctima del COVID-19, gran reumatólogo y amigo quien tenía el más agudo sentido del humor y que dedicó su vida a los pacientes venezolanos con Lupus.

Los médicos que atendemos cotidianamente a personas con artritis, enfermedades del tejido conectivo y lupus eritematoso sistémico nos hemos enfrentado desde fines de 2019 a preguntas muy difíciles de responder sobre la pandemia por la enfermedad causada por el coronavirus RNA SARS-Cov-2 llamada COVID-19. Nuestros pacientes generalmente requieren visitas de seguimiento periódicas para garantizar la detección temprana de reactivaciones y controlar la efectividad y la toxicidad de la terapia, por lo tanto, debemos encontrar formas de atención clínica minimizando la exposición al virus. Muchas instituciones han hecho la transición a visitas telefónicas y de video. Evitar las interacciones cara a cara no debe impedir el monitoreo de laboratorio cuando realmente es necesario o la visita ocasional en persona si la situación lo amerita, siempre en base a un buen juicio clínico. A la vez, es tan importante protegernos nosotros, a nuestras familias y amigos, alumnos y compañeros de trabajo. Podemos considerar que hay un cambio positivo en el aprendizaje en la telemedicina ... pero a qué costo.

Inmunosupresión e infección, el balance es difícil

Actualmente no sabemos cómo se desarrollará el COVID-19 en personas con las distintas patologías reumatológicas, considerando la alteración al sistema inmune propia de la enfermedad y del tratamiento. Los medicamentos inmunosupresores tienen efectos sobre la inmunidad humoral, inmunidad celular y la función de neutrófilos, lo que aumenta el riesgo de infecciones graves causadas por agentes virales, como adenovirus, rinovirus, norovirus, influenza y virus respiratorio sincicial.^{1,2}

La mayoría de los virus que han causado epidemias recientes, con altas tasas de letalidad en las personas, son zoonosis originadas por murciélagos. Muchos de estos virus, incluidos los Coronavirus, implican la respuesta inmune del huésped como un contribuyente importante al proceso de la enfermedad. El análisis de brotes pasados similares de síndrome respiratorio agudo grave especialmente el SARS-CoV que ocurrió el año 2002 y

MERS-CoV en el año 2015, y de los estudios epidemiológicos recientes en cohortes de pacientes con COVID-19, identificaron algunos factores de riesgo de mal pronóstico, como edad avanzada, sexo masculino y presencia de comorbilidades: hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica.^{3, 4} Interesante es que no se encontró que la inmunosupresión fuera un factor de mal pronóstico,⁵ pero la información específica sobre COVID-19 y uso de medicamentos y padecimientos con inmunosupresión es muy escasa aún para descartarlo.

Un subconjunto de pacientes con COVID-19 desarrolla una activación inmune gravísima en respuesta a la infección por SARS-CoV-2, que resulta en un cuadro similar a la septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica. Esto se caracteriza por un aumento fulminante en los niveles de citoquinas (“tormenta de citoquinas”), incluyendo IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, interferón- γ , proteína inflamatoria de macrófagos 1- α y factor de necrosis tumoral- α , entre otros.⁶ Esta “tormenta de citoquinas” recuerda a la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica secundaria,⁷ enfermedad frecuentemente gatillada por infecciones virales y que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades autoinmunes. COVID-19 parece ser más fatal cuando se desencadena esta tormenta de citoquinas.⁸ Los pacientes que presentan marcadores de hiperreactividad de las citoquinas al inicio de la infección por COVID-19, tales como niveles elevados de ferritina y PCR, tienen más probabilidades de desarrollar esta complicación.⁹ Sin embargo, actualmente no están completamente claros los mecanismos por los cuales el coronavirus produce esta reacción, ni sus factores de riesgo.

Se ha planteado la hipótesis de que la modulación del sistema inmunitario inducida por un tratamiento inmunosupresor crónico en pacientes con trastornos reumatológicos podría mitigar la carga de la respuesta inflamatoria de la infección por COVID-19. Suspender la terapia inmunosupresora puede empeorar la enfermedad de base e inducir un estado inflamatorio sistémico, que eventualmente podría representar un factor de riesgo complementario.¹⁰

De acuerdo con esto, el Colegio Americano de Reumatología (ACR), la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y la Sociedad Italiana de Reumatología (SIR)

aconsejan a los pacientes que no suspendan ni reduzcan la terapia inmunosupresora a menos que el médico se lo indique o si han presentado contacto con un infectado o síntomas específicos de infección por el coronavirus.

Hay un llamado internacional a registrar nuestros pacientes reumatológicos si se infectasen por el virus SARS-CoV-2 en bases de datos multinacionales, incluyendo la COVID-19 Alianza Global de Reumatología y el registro EULAR-COVID-19. Estos registros en el futuro podrán contestar cómo el lupus y otras enfermedades autoinmunes afectan la susceptibilidad a la infección y el curso del COVID-19. Mientras no exista claridad, el llamado general de las sociedades de reumatología es que los pacientes reumatológicos deben tener especial cuidado a la hora de enfrentar el COVID-19, ya que no se ha descartado que su patología o el tratamiento inmunosupresor sea factor de riesgo para infección grave por coronavirus.

Corticoides y Antirreumáticos en COVID-19

Lo que sabemos tradicionalmente es que las personas con enfermedades que afecten al sistema inmunológico y aquellas que se tratan con medicamentos inmunosupresores, son más propensas a las infecciones. Sin embargo no tenemos pruebas para afirmar que esto es lo que ocurre en personas inmunosuprimidas ante infección por SARS-CoV-2.⁹ Muchos informes en la prensa médica y general han mencionado el uso de distintos medicamentos que usamos comúnmente en reumatología para el manejo de COVID-19, incluyendo la cloroquina e hidroxiclороquina, glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa, anti-interleuquina-1, anti-interleuquina-6 e inhibidores de la Jak-quinasa. La modulación selectiva de la respuesta inflamatoria sistémica o de subpoblaciones celulares específicas involucradas en la patogénesis inmune de las enfermedades reumáticas podría obstaculizar las respuestas virales selectivas.¹¹

Cloroquina e hidroxiclороquina:

Estudios *in vitro* han demostrado que la cloroquina y la hidroxiclороquina pueden ejercer una inhibición significativa de la replicación viral y la entrada celular del coronavirus.¹²⁻¹⁴ Por otra parte la cloroquina podría potencialmente controlar la “tormenta de citoquinas”, asociada con un peor pronóstico, al regular la señalización

celular y la liberación de citoquinas proinflamatorias.¹⁴

En una carta a la revista *Bioscience Trends* en febrero de este año se adelanta que en distintos estudios clínicos, los resultados de más de 100 pacientes han demostrado que el fosfato de cloroquina es superior al tratamiento control para inhibir la exacerbación de la neumonía, mejorar los hallazgos patológicos de las imágenes pulmonares, promover la seroconversión negativa al virus y acortar el curso del COVID-19.¹⁵ Posteriormente Gautret *et al* publican el primer estudio clínico, no aleatorizado,¹⁶ en el que se describe una mayor frecuencia en la erradicación de SARS-CoV-2 de la nasofaringe después de 6 días de tratamiento con hidroxiclороquina 200 mg 3 veces al día, en comparación con un grupo control (14 de 20 pacientes [70%] frente a 2 de 16 pacientes [13%]; valor $P < 0,001$). Es interesante observar que a 6 pacientes se les recetó además azitromicina para prevenir la sobreinfección bacteriana, y los investigadores encontraron que la erradicación viral era numéricamente superior en este subgrupo (6 de 6 pacientes [100%]) en comparación con aquellos que recibieron hidroxiclороquina sola (8 de 14 pacientes [57%]).

Sin embargo la interpretación de estos datos ha sido puesta en duda por distintas razones.¹⁷ Por ejemplo, los pacientes en el grupo de tratamiento con hidroxiclороquina + azitromicina tenían cargas virales basales más bajas al momento del inicio del tratamiento en comparación con los grupos control y de hidroxiclороquina sola, y por lo tanto pueden haber estado en una fase posterior de infección. Además, pacientes que probablemente tuvieron fallas al tratamiento (incluyendo ingreso a UCI y muerte) fueron excluidos del análisis. La interpretación del rol de la hidroxiclороquina en el manejo de los pacientes COVID-19 requiere de la futura confirmación por ensayos clínicos aleatorizados, que ya están en marcha. El uso de cloroquina en altas dosis, es decir 500 mg cada 12hrs por 7 días, se menciona como posibilidad dentro de las opciones terapéuticas en la 7ª edición de la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China.¹⁸

Terapia biológica:

Del mismo modo, medicamentos biológicos empleados en reumatología actúan modulando la respuesta inmune, que puede ser causa del daño alveolar difuso en pacientes con infección por COVID-19.¹⁰ En este contex-

to, los inhibidores anti-IL6, anti-IL1 y JAK se han usado en el tratamiento de casos graves de COVID-19.

Investigación en muestras de sangre y biopsias pulmonares de pacientes con COVID-19 ha identificado que linfocitos T patogénicos y monocitos inflamatorios promueven la tormenta inflamatoria característica de la enfermedad, con una gran producción de IL-6.¹⁹ Niveles elevados de IL-6 se han descrito como factor de mal pronóstico en estos pacientes.³ De esto surge la posibilidad del uso de tocilizumab (anti-IL6) en el tratamiento de la infección por coronavirus. Un reporte chino en 21 pacientes con COVID-19 severo sugirió que el uso de tocilizumab intravenoso disminuyó la fiebre y los requerimientos de oxígeno a los pocos días de su administración.²⁰ La inmunoterapia con tocilizumab también figura como una opción de tratamiento para casos graves de COVID-19 con IL-6 elevada en las guías chinas de diagnóstico y tratamiento de COVID-19 ya mencionadas.¹⁸ La dosis recomendada es de 4 a 8 mg/kg o 400 mg de dosis estándar endovenosa por una vez, con la opción de repetir una dosis en 12 horas (sin exceder una dosis total de 800 mg). Hay 2 ensayos en curso en China que evalúan la seguridad y la eficacia de tocilizumab para pacientes con neumonía por COVID-19, pero ninguno se registró en los Estados Unidos.²¹

Corticoides:

La efectividad de la terapia adyuvante con glucocorticoides en el tratamiento de pacientes infectados con COVID-19 es controversial.²² El beneficio potencial de estos agentes para mitigar la cascada inflamatoria observada en la enfermedad grave debe sopesarse contra las preocupaciones por infecciones secundarias y otros efectos adversos de la terapia. La Organización Mundial de la Salud ha priorizado la evaluación del uso de corticoides en ensayos clínicos para evaluar su seguridad y eficacia.

Como antecedente, en un metaanálisis del uso de corticoides en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus en relación a la epidemia del 2002-2003, solo cuatro estudios proporcionaron datos concluyentes, y no fue posible determinar si los tratamientos beneficiaron a los pacientes. En Covid-19, hasta ahora existe información que incluye experimentos con animales y estudios observacionales retrospectivos que indica que los glucocorticoides podrían reducir la inflamación, mejorar el compromiso pulmonar y redu-

cir la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19.¹⁰ En particular, Tu *et al.* demostraron que los corticoides podrían atenuar la lesión pulmonar aguda al restaurar el equilibrio de los subconjuntos de macrófagos en los pulmones.²³ Los autores demostraron que los corticoides promovieron la diferenciación de macrófagos tipo 2 localmente, lo que indujo el reclutamiento de linfocitos T reguladores en lugar de la diferenciación de macrófagos proinflamatorios tipo 1 que inducen aumento de linfocitos Th17.

Un estudio retrospectivo realizado en China sugirió que la mortalidad se redujo con el uso de corticoides como terapia coadyudante en el contexto de la neumonía COVID-19 con dificultad respiratoria aguda (muerte en 23 de 50 pacientes [46%] que usaron metilprednisolona versus 21 of 34 [62%] que no usaron).²⁴

Tomando en consideración la escasa evidencia clínica actual, en la Guía de Diagnóstico y Tratamiento COVID-19 de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China se menciona que puede considerarse el uso de glucocorticoides equivalente a metilprednisolona 1–2 mg/kg al día durante 3 a 5 días, o menos, pero teniendo en cuenta que estas dosis de glucocorticoides suprimen el sistema inmunitario y podrían retrasar la eliminación del SARS-CoV-2.¹⁸

Otros tratamientos para COVID-19

Una pequeña serie de casos de 3 pacientes hospitalizados por COVID-19 (no en UCI) informó un posible beneficio de la inmunoglobulina intravenosa. Los pacientes mejoraron clínicamente poco después de su administración, con normalización de la temperatura en 1 a 2 días y de la dificultad respiratoria en 3 a 5 días.⁸ El tratamiento con gammaglobulina EV deberá evaluarse con mayor profundidad al ser una alternativa de manejo inmunomodulador sin provocar una inmunosupresión importante que pueda aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas. Otros medicamentos tradicionales utilizados en los trastornos autoinflamatorios, incluida la colchicina, podrían ingresar en nuestro algoritmo terapéutico. Existe un ensayo sobre el uso de colchicina en pacientes afectados por COVID-19 que se encuentra actualmente en evaluación.¹⁰

Por otra parte, el rol de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en el curso de las infecciones virales sigue siendo controvertido. Se ha demostrado

que el ibuprofeno induce una sobreexpresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) cuando se usa en ratas diabéticas²⁵ y este efecto podría aumentar teóricamente la susceptibilidad y empeorar el curso clínico de la infección por COVID-19 en pacientes tratados,²⁶ debido a que los coronavirus patógenos humanos se unen a sus células diana a través de la ACE2, que se expresa por las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón, y vasos sanguíneos.²⁷ Sin embargo, hasta que tengamos evidencia clínica, los pacientes con dolor crónico deben continuar tomando sus AINEs en lugar de recurrir a los opiáceos.

COVID y lupus

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen reconocidamente más riesgo de hacer infecciones virales que la población general y que otros pacientes reumatológicos.²⁸ Factores de riesgo de infección son el trastorno inmunológico propio del lupus y el uso de citotóxicos e inmunosupresores.²⁹ Mantener la enfermedad en remisión es extremadamente importante, no sólo para evitar visitas a la sala de emergencias y hospitalizaciones (aumentando la exposición potencial al COVID-19), sino también porque probablemente disminuya el riesgo de infectarse gravemente. Disminuir las dosis o suspender preventivamente el tratamiento del lupus no debiera ser una conducta a seguir durante la actual pandemia.⁹

En un informe reciente se sugiere que el gen ACE2, que codifica el receptor de unión para SARS-CoV-2, está desmetilado y sobreexpresado en pacientes con lupus.³⁰ Los autores teorizan que ante una reactivación del lupus podrían aumentar la desmetilación y la sobreexpresión de ACE2 traduciéndose en mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. Por este motivo es preocupante la posibilidad de la falta o escasez de hidroxicloroquina para pacientes con lupus debido al uso del medicamento en COVID-19, ya que no hay contamos con buenos sustitutos de tratamiento en LES.

Enfermedad intersticial pulmonar

Los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas son más propensos a infección grave por coronavirus.³ Por lo tanto, especial cuidado y atención debemos

poner en nuestros pacientes reumatológicos con compromiso pulmonar intersticial. Es importante evaluar y reconocer la infección por SARS-CoV-2 temprano, ya que los síntomas respiratorios como la tos seca y la dificultad respiratoria pueden atribuirse erróneamente al empeoramiento de la enfermedad pulmonar subyacente. La ausencia de fiebre no debe disminuir la sospecha de una infección por SARS-CoV-2 en pacientes con exposición u otros síntomas típicos, particularmente en aquellos que toman medicamentos inmunosupresores. Y por último debe recomendarse extremar las medidas precautorias en este subgrupo de pacientes, disminuyendo la exposición a situaciones de contagio.

Recomendaciones de las sociedades de reumatología

Recogemos y resumimos las recomendaciones y lineamiento para el abordaje y conducción de tratamiento de pacientes reumatológicos en relación con la pandemia por COVID-19. Estas recomendaciones han sido publicadas por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y la Sociedad Chilena de Reumatología (SOCHIRE):

Aconsejar a los pacientes sobre medidas preventivas generales, como el distanciamiento social e higiene de manos, y la vacunación contra la influenza y el neumococo.

Como una decisión compartida entre paciente y reumatólogo, se debe intentar reducir los encuentros personales de atención médica y la posible exposición al SARS-CoV-2, por ejemplo, con una frecuencia reducida del monitoreo de exámenes de laboratorio, uso óptimo de telemedicina, e intervalos de dosificación aumentados entre medicamentos intravenosos.

Los glucocorticoides deben usarse en la dosis más baja posible para controlar la patología reumática.

Iniciar o mantener la terapia farmacológica según las indicaciones habituales, sin cambios relacionados a la pandemia, en pacientes sin infección o exposición al SARS-CoV-2.

En pacientes con actividad moderada a alta de artritis inflamatoria a pesar del uso de DMARD sintéticos convencionales en dosis óptimas, se puede iniciar terapia biológica. En el panel de expertos del ACR hubo incer-

tidumbre con respecto al uso de inhibidores de JAK en esta situación.

En pacientes con enfermedad inflamatoria sistémica con amenaza a los órganos vitales (como nefritis lúpica o vasculitis), se pueden iniciar dosis altas de glucocorticoides o inmunosupresores según las indicaciones habituales.

En pacientes con diagnóstico reciente de síndrome de Sjögren, dada la escasez de datos que prueben la eficacia, no debe iniciarse tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina.

En pacientes estables, asintomáticos, con exposición a SARS-CoV-2: se puede continuar el tratamiento con hidroxiclороquina, sulfasalazina y AINEs. El panel de expertos de la ACR señaló incertidumbre en cuanto a suspender temporalmente el uso de metotrexato o leflunomida en esta situación. Los inmunosupresores, los productos biológicos - que no son anti-IL-6 - y los inhibidores de JAK deben suspenderse temporalmente, a la espera de un resultado negativo de la prueba para COVID-19 o después de 2 semanas de observación sin síntomas. En determinadas circunstancias, como parte de un proceso compartido de toma de decisiones, los inhibidores de IL-6 se pueden continuar.

En el contexto de infección documentada o presunta de COVID-19: El tratamiento con antimaláricos se puede continuar, pero deben suspenderse la sulfasalazina, metotrexato, leflunomida, inmunosupresores, productos biológicos que no son anti-IL-6 e inhibidores de JAK. Para pacientes con síntomas respiratorios graves se deben suspender los AINEs. En circunstancias seleccionadas y como parte de un proceso compartido de toma de decisiones, los inhibidores de IL-6 se pueden continuar. El tratamiento puede reanudarse después de que la infección haya desaparecido. Cuánto tiempo después no está establecido.

Conclusión

Frente a la escasez de información científica de calidad, lo único que sabemos con certeza en relación al COVID-19 y los pacientes reumatológicos es que este nuevo escenario tendrá un impacto en el manejo clínico que realizamos hasta ahora. Grandes dudas quedan en el riesgo que corren nuestros pacientes de complicarse ante una eventual infección por SARS-CoV-2, o la influen-

cia de la terapia inmunomoduladora o inmunosupresora.

Por ahora debemos asumir que los pacientes con LES y otras enfermedades que afectan el sistema inmunológico presentan alto riesgo de hacer COVID-19 grave, y debiera facilitárseles el teletrabajo remunerado en los casos que corresponda, y acogerse a cuarentena preventiva haciendo uso de un certificado médico.

Mientras no haya información que indique lo contrario, nuestra principal preocupación como reumatólogos debe ser educar sobre medidas preventivas y mantener la enfermedad de nuestros pacientes estable, continuando en lo posible el tratamiento habitual. Para esto es importante hacer esfuerzos por asegurar la provisión de antimaláricos en farmacia, por lo que agradecemos las gestiones de SOCHIRE en este sentido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaltsas A, Sepkowitz K. Community acquired respiratory and gastrointestinal viral infections: challenges in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(4):423-30.
2. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):214-24.
3. 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.
4. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020.
5. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
8. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa102.
9. Sawalha AHM, S. Coronavirus Disease-2019: Implication for the care and management of patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2020.
10. Ferro F, Elefante E, Baldini C, Bartoloni E, Puxeddu I, Talarico R, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):175-80.

11. Lewandowski LH, E. Global rheumatology in the time of COVID-19. *The Lancet Rheumatology*. 2020.
12. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020.
13. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16.
14. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105938.
15. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-3.
16. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
17. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS, Berenbaum F, Duarte-Garcia A, et al. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020.
18. China NHCNotPsRo. The diagnosis and treatment guide of COVID-19 pneumonia caused by new coronavirus infection 7th Edition, published March 3rd, 2020. Translated to English. Available at: http://www.gov.cn/zhengce/zhengce-ku/2020-03/04/content_5486705.htm. 2020.
19. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18(1):164.
20. Xu XL HM, Li TT, Sun W, Wang DS, Fu BQ, Zhou YG, Zheng XH, Yang Y, Li XY, Zhang XH, Pan AJ, Wei HM. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*. 2020:20200300026.
21. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa105.
22. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):337-42.
23. Tu GW, Shi Y, Zheng YJ, Ju MJ, He HY, Ma GG, et al. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. *J Transl Med*. 2017;15(1):181.
24. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
25. Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology*. 2015;131(2):97-106.
26. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
27. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7).
28. James J, Bourn R, Chakravarty E. Lupus and Infections. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. Ninth Edition: Elsevier; 2019. p. 543-52.
29. Navarra SV, Leynes MS. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(12):1419-24.
30. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol*. 2020:108410.