

Reumatología y COVID-19: Una oportunidad única

ALEJANDRO FUENTES FINKELSTEIN

Médico internista – Reumatólogo
Hospital Carlos van Buren, Valparaíso

Palabras clave:

Pandemia
COVID-19
Reumatología
FARMES

Keywords:

Pandemics
COVID-19
Rheumatology
DMARDs

RESUMEN

Las pandemias han sido inherentes a la presencia del ser humano en el planeta tierra. Desde el inicio del siglo actual ha destacado la aparición de varias enfermedades virales de relevancia mundial, siendo la enfermedad provocada por el SARS-CoV2 la más importante de ellas (COVID-19). La comunidad científica y los distintos países no estaban preparados para un desafío de esta envergadura. Desde el punto de vista de la reumatología se desconoce las implicancias de este nuevo virus en los pacientes con enfermedades reumatológicas y sus tratamientos. Como reumatólogos nos encontramos frente a una oportunidad única de participar activamente para disipar esas interrogantes.

Rheumatology and COVID-19: A unique opportunity

SUMMARY

Pandemics have been inherent to our condition as inhabitants on this planet. Several viral diseases of worldwide concern have been reported since beginning of the actual century, being COVID-19 due to SARS-CoV2 the most important. The scientific community and the different countries have not been prepared for this kind of challenge. The potential issues about this novel virus and rheumatologic patients and their treatments are unknown. As rheumatologist we can actively participate in dissipate those questions.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Fuentes Finkelstein
fuentesfalejandro@gmail.com

Las pandemias han sido siempre inherentes a nuestra condición de habitantes en este planeta.¹

Si bien se ven lejanos los tiempos de la “peste negra” en el siglo XIV, durante los últimos cien años se han presentado una serie de enfermedades infecciosas con repercusión a nivel mundial. Desde el inicio del siglo actual, podemos nombrar a los virus SARS-CoV (“Severe acute respiratory syndrome”), Influenza H1N1 (Influenza porcina), Influenza H7N9 (Influenza aviar), MERS-CoV (“Middle east respiratory syndrome”), Ébola y Zika.²

Científicos y filántropos han hecho hincapié, en que ya habiendo pasado más de 100 años de la letal “gripe española” de 1918 (con 50 millones de víctimas fatales), se debía mejorar la preparación para una próxima pandemia de aquellas características.²⁻⁴

A fines de 2019, en la ciudad china de Wuhan, se pesquisó una serie de pacientes que presentaban neumonías atípicas y cuyo nexo común era haber visitado el mercado de animales exóticos de la misma ciudad. Se logró determinar que el agente etiológico correspondía a un nuevo coronavirus similar filogenéticamente al SARS-CoV (el tercer coronavirus que emerge durante los últimos 20 años, junto con SARS-CoV y MERS-CoV).^{5,6} En febrero del presente año, la OMS acuña el nombre COVID-19 para la enfermedad causada por este novel virus, y luego de un contagio a gran escala en los cinco continentes, lo cataloga como pandemia el día 28 del mismo mes.^{7,8} Al momento de escribir este texto, existen 3.5 millones de afectados y cerca de 250.000 muertos confirmados por COVID-19 a nivel mundial, siendo una realidad tangible también en nuestro país.⁹

La reumatología y los reumatólogos, no han estado ausentes de este problema, y la especialidad se ha visto particularmente afectada con esta pandemia. Especialmente por la incertidumbre de no saber a cabalidad, la forma en que el virus se comporta en los pacientes de nuestra especialidad. Está bien documentado que la letalidad en el COVID-19 está influenciada por la edad y enfermedades intercurrentes, tales como la obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁰ Se ha planteado la posibilidad de que los pacientes con enfermedades reumatológicas (ER) y usuarios de glucocorticoides o inmunosupresores (IS) sean una población con mayor riesgo de infección o progresión de ésta, aunque no exista evidencia contundente de aquello. Experiencias previas con otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV, al

igual que una reciente serie de enfermos en Bérgamo, Italia, no demostraron que pacientes usuarios de IS presentaran una peor evolución clínica.^{11,12} En el otro extremo, se postula que los murciélagos serían el reservorio de estas infecciones precisamente por su capacidad de inmunotolerancia, con respuestas antivirales poco inflamatorias.¹³ El que los pacientes inmunosuprimidos puedan tener respuestas menos inflamatorias y nocivas a la infección por coronavirus es otra incógnita a dilucidar.

De manera reciente, ACR (American College of Rheumatology) ha publicado recomendaciones para el manejo de los pacientes con ER durante la pandemia de COVID-19, dejando claro que son realizadas en base a evidencias de baja calidad¹⁴ (Tabla 1).

Otro frente de dudas recae en el uso de medicamentos de amplio uso en el ámbito de la reumatología, que han sido propuestos para el tratamiento del COVID-19. La comunidad médica y distintos actores sociales recibieron con entusiasmo el uso de hidroxicloroquina (HCQ) como potencial agente terapéutico facilitador de la reducción de la carga viral del SARS-CoV2, en base a un estudio francés de carácter abierto y no aleatorizado de 36 pacientes.¹⁵ Se necesita la evidencia de estudios basados en una metodología con fundamentos más sólidos, para definir el rol de los antipalúdicos como agentes útiles en COVID-19 y, por otra parte, son numerosos los reportes acerca de potenciales efectos cardiovasculares presentados con las dosis utilizadas (especialmente con la combinación con azitromicina). Lo señalado ha causado especial preocupación en el medio reumatológico a nivel mundial, debido al riesgo de limitación en la cadena de producción y distribución de la HCQ para los pacientes con ER.^{12,16,17}

Otro hecho de interés en relación a esta pandemia, es que se ha observado en los pacientes afectados, una asociación entre falla ventilatoria y mortalidad con ciertos biomarcadores inflamatorios, como la ferritina, dímero D, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva e IL-6. Lo anterior presentaría ciertas características sugerentes de un “síndrome de liberación de citoquinas”, similar a lo observado en el tratamiento con células CAR-T (chimeric antigen receptor T) o en la linfocitosis hemofagocítica.^{18,19} Es desde esta observación que se ha postulado el uso de terapia anticitoquinas: anti IL1, inhibición de la vía JAK, anti TNF y especialmente inhibidores de receptor de IL6 (iL6R).^{12,18-20} Estudios clínicos aleatorizados controlados con tocilizumab están en curso.^{21,22}

Tabla 1.
Recomendaciones de ACR para el uso de medicamentos en enfermedades reumatológicas durante la pandemia de COVID-19

DROGA	SITUACIÓN CLÍNICA		
	SIN COVID	EXPUESTO A COVID Y SÍNTOMAS (-)	COVID (+)
GC	Uso a la menor dosis posible Evitar suspensión abrupta.		
AINEs	Sin contraindicación		Suspender si hay síntomas severos
HCQ/CQ	Sin contraindicación		
SSZ	Sin contraindicación	Sin contraindicación	Suspender
MTX - LEF	Sin contraindicación	Uso incierto	Suspender
AZA – MMF - CNI	Sin contraindicación	Suspender	Suspender
FARMEb	Sin contraindicación	Suspender ^a	Suspender ^a
FARMEsd (JAKi)	Uso incierto	Suspender	Suspender

GC: Glucocorticoides; AINEs: Antiinflamatorios no esteroidales; HCQ: Hidroxicloroquina; CQ: Cloroquina; SSZ: Sulfasalazina; MTX: Metotrexato; LEF: Leflunomida; AZA: Azatioprina; MMF: Micofenolato de mofetilo; CNI: Inhibidores de la calcineurina; FARMEb: fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; FARMEsd: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos; JAKi: inhibidores de la JAK kinasa.

^a: Suspender FARMEb a excepción de inhibidores de receptor de IL6, que se podrá usar según decisión compartida entre tratante y el paciente.

Con miras a resolver en parte las anteriores dudas, el día 11 de marzo del presente año comienza una serie de reuniones virtuales entre reumatólogos de distintas partes del mundo con el fin de organizar un registro internacional para el monitoreo de los pacientes con ER y COVID-19, similar al registro SECURE – IBD de enfermedad inflamatoria intestinal. De esta forma nace la colaboración “COVID-19: Global Rheumatology Alliance” (<https://rheum-covid.org>), que busca recolectar información de pacientes reumatológicos adultos y pediátricos durante la pandemia.²³

Sin lugar a dudas son tiempos de incertidumbre. Con mucho interés debemos ver que aportes concretos se pueden hacer desde la vereda de la reumatología, participando activamente del registro “COVID-19: Global Rheumatology Alliance”, del cual SOCHIRE es parte. Para mayor información, se puede consultar en la página Web de nuestra sociedad (www.sochire.cl)

Lo anterior nos permitirá tomar decisiones en base a evidencias que conduzcan a un mejor manejo de nuestros pacientes infectados por el virus SARS-CoV2, y sentar bases para posibles futuros desafíos de similar calibre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones DS. History in a Crisis — Lessons for Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30;382(18):1681–3. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2004361>
2. Qiu W, Rutherford S, Mao A, Chu C. The Pandemic and its Impacts. *Health Cult Soc*. 2017;9:1–11.
3. Gates B. Innovation for Pandemics. *N Engl J Med*. 2018; 378(22:2057–2060.
4. Greenberger M. Better Prepare Than React: Reordering Public Health Priorities 100 Years After the Spanish Flu Epidemic. *Am J Public Health*. 2018;108:1465–8.

5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382:1708-20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMo2002032>
6. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382:692-4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2000929>
7. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;55:105924. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300674>
8. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus—An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;94:119–124. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220302046>
9. WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>
10. 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* [Internet]. 2020;395:1054-62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620305663>
11. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplant* [Internet]. 2020 Apr 24;lt.25756. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25756>
12. McInnes IB. COVID-19 and rheumatology: first steps towards a different future? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 May 15;79:551–552. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-217494>
13. Mandl JN, Schneider C, Schneider DS, Baker ML. Going to Bat(s) for Studies of Disease Tolerance. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Sep 20;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02112/full>
14. 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* [Internet]. 2020 Apr 29;art.41301. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41301>
15. Gautret P, Lagier J-C, 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* [Internet]. 2020 Mar;105949. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300996>
16. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 May 1; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2765631>
17. Peschken CA. Possible Consequences of a Shortage of Hydroxychloroquine for Patients with Systemic Lupus Erythematosus amid the COVID-19 Pandemic. *J Rheumatol* [Internet]. 2020 Apr 8;jrheum.200395. Available from: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.200395>
18. Kernan KF, Canna SW. Should COVID-19 take advice from rheumatologists? *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 May; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2665991320301296>
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar;395(10229):1033–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620306280>
20. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Cannetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020 May; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2665991320301272>
21. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). Sponsor: Hoffmann-La Roche. April 2020
Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
22. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. Tocilizumab for the Treatment of Cytokine Release Syndrome in Patients With COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection). Sponsor: Emory University. Collaborator: National Cancer Institute (NCI). Information provided by (Responsible Party) Ajay Nooka, Emory University. April 2020
Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04361552>
23. Wallace ZS, Bhana S, Hausmann JS, Robinson PC, Sufka P, Sirocich E, et al. The Rheumatology Community responds to the COVID-19 pandemic: the establishment of the COVID-19 global rheumatology alliance. *Rheumatology* [Internet]. 2020 May 6; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaa191/5831164>