



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

SERIE DE CASOS DE PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS
AUTOINMUNES / TEJIDO CONJUNTIVO Y COVID-19

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:
MIRIAM BARRERA SALAS

TUTORA
DRA. ANGÉLICA VARGAS GUERRERO

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



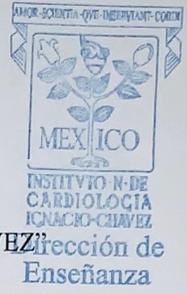
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



DR. MANUEL MARTÍNEZ-LAVÍN GARCÍA-LASCURAÍN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN REUMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO
CHÁVEZ"

DRA. ANGÉLICA VARGAS GUERRERO
TUTORA DE TESIS
MÉDICA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

DRA. MIRIAM BARREÑA SALAS
TESISTA
MÉDICA RESIDENTE EN LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

Agradecimientos

A mis maestros: Angélica, Dr. Silveira, Dra. Aline, Dr. Martínez-Lavín, y al Dr. Amezcua.

A mis papás: Bertha y Benjamín

A mis compañeros de viaje: Teresa y Freire

Tabla de contenido

<i>Agradecimientos</i>	3
<i>Tabla de contenido</i>	4
<i>Introducción:</i>	5
<i>Reporte de casos</i>	7
<i>Resultados</i>	12
<i>Conclusiones</i>	13
<i>Discusión</i>	14
<i>Referencias</i>	16

Introducción

A principios de diciembre de 2019, se notificó un grupo de casos de "neumonía de origen desconocido" en Wuhan, capital de la provincia China de Hubei.¹ Durante los siguientes 2 meses, el brote se propagó rápidamente por toda China y poco después se identificó el Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) como el patógeno responsable.² Lo que inicialmente fue una epidemia se extendió rápidamente al resto del mundo y el 11 de marzo del 2020 fue declarada la pandemia.³

La enfermedad conocida como COVID-19 (de su nombre en inglés Coronavirus Disease-2019 - Enfermedad por Coronavirus-2019), causa infección grave en adultos. Según las evidencias con las que se cuenta hasta el momento, pacientes con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, cardiovasculares y obesidad, tienen un mayor riesgo de curso grave y mortalidad. Los riesgos y evolución clínica de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes y del tejido conjuntivo son aún muy escasos. No está claro si sobre todo los primeros tienen un mayor riesgo de contraer el virus dadas las alteraciones inmunológicas inherentes a las patologías de base que afectan los mecanismos de defensa del organismo sobre todo en etapas activas; esto aunado a los riesgos de las terapias inmunosupresoras. Se desconoce si por lo anterior estos pacientes tienen un peor pronóstico en caso de presentar la infección.⁷ Derivado de lo antes citado y de forma empírica, diversas asociaciones como el Colegio Mexicano de Reumatología (CMR), el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), realizaron propuestas de seguimiento y tratamiento en este grupo de pacientes. Sin embargo, todas estas asociaciones reconocen que los lineamientos fueron elaborados con base en la experiencia ante otras infecciones y no derivada de esta enfermedad, pero coinciden que deberán ser actualizadas con la experiencia que se genere en esta infección. Por otra parte las colagenopatías como el síndrome de Marfan se consideran enfermedades raras, que si bien no afectan la inmunidad, son patologías reumatológicas trascendentes por sus complicaciones sobre todo

cardiovasculares. La afectación cardiovascular se conoce como un factor de mal pronóstico en pacientes con COVID-19; en nuestra institución tenemos en seguimiento un alto número de pacientes con conectivopatías, en los cuales tampoco hay evidencias en la literatura de su comportamiento. De tal manera que se requiere recabar información y contribuir a establecer más claramente el comportamiento de estos grupos de enfermedades desde su riesgo de infección, la influencia del tratamiento inmunosupresor, las complicaciones y la mortalidad.

El SARS CoV2 es un virus de ARN con envoltura que consta de cuatro proteínas estructurales primarias que incluyen una glicoproteína de punta (S), una glicoproteína de envoltura pequeña (E), una glicoproteína de membrana (M) y una proteína de nucleocápside (N), junto con varias proteínas accesorias. La glucoproteína S se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), un receptor en las membranas celulares, seguido de la fusión de la membrana viral y la célula huésped.⁹ La proteasa de serina, TMPRSS2, se requiere para facilitar la entrada de la célula huésped. La entrada del virus desencadena inicialmente la respuesta inmune innata, donde los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores tipo RIG (RLR) reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) de componentes virales. Esto a su vez induce una liberación de citoquinas proinflamatorias, que activan los factores de transcripción y las vías JAK-STAT, liberando de forma secundaria otras citoquinas como IL-1 β , IL-6, interferón (IFN) $-\gamma$, IFN- α y TNF α . Esta hiperinflamación puede conducir a la tormenta de citoquinas.¹⁰ El virus también activa la respuesta inmune adaptativa, donde las células Th1 activadas pueden estimular las células T CD8 + citotóxicas para destruir las células infectadas por virus. Mientras tanto, las células Th1 activan y estimulan a las células B para que produzcan anticuerpos específicos de antígeno.¹¹ A pesar de este mecanismo de defensa, este virus tienen la capacidad de evadir el sistema inmune.

Existe la hipótesis de que la disminución de INF γ en COVID-19 puede suprimir Th1 y favorecer Th2. La gravedad de la enfermedad se correlaciona con mayores niveles de TNF- α , IL-6 e IL-10 en el suero de pacientes con COVID-19. Las enfermedades reumatológicas autoinmunes tienen alteraciones tanto de la inmunidad humoral como celular, por lo que las alteraciones producidas en la inmunidad por la infección por SARS Cov2 en estos pacientes no está clara y se requieren

evidencias en la literatura del comportamiento de estos pacientes. En estudios in vitro, se ha demostrado que HCQ inhibe la acidificación del sistema endosoma-lisosoma y suprime las citocinas proinflamatorias. Sin embargo, la eficacia terapéutica de HCQ en COVID-19 sigue siendo controvertida.¹⁵

Derivado de lo anterior, decidimos reportar una serie de los casos de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes y enfermedades del tejido conjuntivo que fueron hospitalizados por COVID-19 en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Reporte de casos

Se recabaron los casos de los pacientes con diagnóstico de enfermedades reumáticas autoinmunes y enfermedades del tejido conjuntivo que fueron hospitalizados en la unidad de terapia intensiva de adultos y en piso de hospitalización COVID-19 del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” entre el 11 de abril y el 26 de julio de 2020. De los 152 pacientes ingresados por COVID-19, 8 pacientes tenían el antecedente de enfermedad reumática autoinmune/ del tejido conjuntivo, lo cual representa el 5.26% de todos los pacientes admitidos en nuestra Institución.

Las características demográficas generales se presentan en la **tabla 1**. Todos los pacientes fueron mexicanos. Con edad entre 18 y 47 años, con una media de 40 años, 7 (87%) fueron mujeres. Ninguno de los pacientes con tabaquismo activo. De los 8 pacientes, 4 (50%) tenían diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES). Tres de los pacientes con LES (75 %) tenían nefritis lúpica y 2 (25%) síndrome antifosfolipídico secundario. De los 4 pacientes restantes tenían diagnósticos de: arteritis de Takayasu Numano V (12.5%), síndrome antifosfolipídico primario (12.5%), esclerosis sistémica variedad limitada (12.5%), y Síndrome de Marfan (12.5%).

Tabla 1. Características Clínicas

Características	Pacientes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Clínica								
Edad (años)	18	47	47	37	41	37	47	46
Género	F	F	F	M	F	F	F	F
IMC	25.15	27.7	27.55	33.13	26.56	26.4	41.09	25.39
Tabaquismo previo	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Contacto COVID- 19	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No
Enfermedad reumática autoinmune/ enfermedad del tejido conectivo.								
	LES, NL, SAAF, SS	LES, NL, ASIA	LES, NL	Síndrome de Marfan	SAAF primario	ES limitada, FM	Arteritis de Takayasu	LES, SAAF
Tiempo de diagnóstico	7 meses	10 años	16 años	12 años	13 años	12 años	26 años	9 años
Actividad en la consulta previa a COVID19	Moderada	Moderada	Remisión	Remisión	NA	Remisión	Grave	Moderado
Valoración en consulta	11/02/20	17/12/19	25/02/20	21/04/15	NA	02/09/19	20/02/20	20/03/20
Comorbilidades								
	HTA	HTA	HTA	Ninguno	Ninguno	HTA	DM 2	HTA
Otros:	ERC con TSFR	ERC sin TSFR.	ERC sin TSFR, PO TRC	Prótesis mecánica de aorta		ERC sin TSFR, PO TRC		
Tratamiento previo al diagnóstico de COVID-19								
FARME	MMF, HCQ	MMF, HCQ, tacrolimus	MMF, HCQ, Ciclosporina	NA	NA	MMF, tacrolimus	MTX	MMF
GC (equivalente PDN)	7.5 mg	5 mg	2.5 mg	NA	NA	10 mg	10 mg	10 mg
Tiempo con GC	7 meses.	10 años	12 años			7 años	12 años	2 años
Biológico	Rituximab 3 dosis, última 5 meses previo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Rituximab 2 dosis, última 3 meses previo

Tabla 1. ASIA: Síndrome Autoinmune/autoinflamatorio Inducido por Adyuvantes. **LES:** Lupus Eritematosos Sistémico, **NL:** Nefritis lúpica, **SAAF:** Síndrome antifosfolipídico, **SS:** Síndrome de Sjögren, **ES:** Esclerosis sistémica, **FM:** Fibromialgia, **IMC:** índice de Masa Corporal, **F:** Femenino, **M:** Masculino, **HTA:** Hipertensión Arterial Sistémica, **DM 2:** Diabetes Mellitus tipo 2, **ERC sin TSFR:** Enfermedad renal crónica sin terapia sustitutiva de la función renal, **ERC con TSFR:** Enfermedad renal crónica con terapia sustitutiva de la función renal, **PO TRC:** Postoperado de trasplante renal, **FARME:** Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad, **MMF:** Micofenolato de mofetilo, **HCQ:** Hidroxicloroquina, **MTX:** Metotrexato, **GC:** Glucocorticoides, **PDN:** Prednisona, **NA:** No aplica.

Con respecto a los factores de riesgo para mal pronóstico por COVID-19, 7 pacientes (87.5%) tenían alguna comorbilidad; de estas la más prevalente fue la hipertensión arterial sistémica (n=6, 85%). Además, cuatro pacientes tenían enfermedad renal crónica (57.14%) y dos antecedentes de trasplante renal (28.5%). El paciente con Síndrome de Marfan tiene antecedente de colocación de prótesis aortica mecánica en el 2008. El índice de masa corporal (IMC) fue mayor a 29 en 2 pacientes (25%), en el resto fue normal. En cuanto a la exposición al tabaco, 5 pacientes (62.5%) refirieron antecedente de tabaquismo, actualmente negativo y en el resto fue negado. En cuanto al nexo epidemiológico, 2 pacientes (25%) refirieron haber tenido contacto con un familiar con diagnóstico de COVID-19.

En 7 pacientes (87.5%) el diagnóstico de COVID-19 fue establecido con base al resultado del hisopado nasofaríngeo para la detección del virus, estos pacientes tuvieron al menos una prueba de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) positiva para ARN de SARS-CoV2. El diagnóstico de COVID-19 en 1 paciente (12.5%) no se pudo corroborar por medio de RT-PCR, ya que la paciente falleció poco tiempo después de su llegada al servicio de urgencias COVID. Ningún paciente tuvo co-infección con influenza.

En la valoración en consulta externa que tuvieron previa al diagnóstico de COVID-19, 3 pacientes (37.5%) tenían actividad moderada de la enfermedad, 3 (37.5%) estaban en remisión, 1 (12.5%) con actividad grave y en 1 paciente (12.5%) se desconoce ya que llevaba su seguimiento en otro centro hospitalario. Seis pacientes (75%) estaban recibiendo FARME, entre ellos 5 (62.5%) tomaban micofenolato de mofetilo (MMF), 3 (37.5%) hidroxiclороquina (HCQ), 2 (25%) tacrolimus, 1 (12.5%) ciclosporina y 1 (12.5%) metotrexato. Seis pacientes (75%) estaban en tratamiento con glucocorticoides (GC) a dosis entre 2.5 mg y 10 mg al día; 5 pacientes (62.5%) los habían estado recibiendo por más 1 año. Dos pacientes (25%) habían recibido rituximab, 1 de ellos 5 meses previo al diagnóstico de COVID-19 y otro 3 meses antes de la infección.

Los síntomas más comunes al ingreso hospitalario y los resultados de laboratorio y gabinete a su ingreso se reportan en la **tabla 2**. Dentro de las manifestaciones destacan fiebre (n=4, 50%), disnea (n=4, 50%), artralgias (n=4,50 %), mialgias (n=4, 50%) y malestar general (n=4, 50%).

En cuanto a los paraclínicos, ningún paciente tuvo leucopenia a su ingreso, sin embargo 5 (62.5%) tuvieron linfopenia. En ningún paciente se reportó trombocitopenia. La proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad se incrementó en todos los pacientes (100%). El aumento de troponina de alta sensibilidad se identificó en 7 pacientes (87.5%) y de DHL en 6 (75%). La ferritina >500 ng/mL se reportó únicamente en 1 paciente (12.5%).

En cuanto a los estudios de gabinete, la radiografía de tórax al ingreso reveló que la mayoría (n=7, 87.5%) presentaba infiltrados intersticiales bilaterales, y de esta, 1 paciente (14.28%) presentó derrame pleural unilateral del 70%. Se le realizó tomografía axial computarizada (TAC) a 1 paciente (12.5%) en quien se le otorgó una puntuación CO-RADS de 5, con base a la presencia de zonas de vidrio despulido de predominio periférico en todos los lóbulos.

Tabla 2. Síntomas de ingreso, paraclínicos y gabinete.

Características	Pacientes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Diagnóstico	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR	Sospecha
Síntomas al ingreso								
Fiebre	Sí	Sí	No	SÍ	No	Sí	Sí	No
Cefalea	Sí	No	No	No	Sí	No	No	Sí
Tos	Sí	Sí	Sí	SÍ	Sí	Sí	Sí	Sí
Disnea	No	Sí	Sí	SÍ	No	Sí	Sí	No
Artralgia	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Mialgias	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
Diarrea, vómito, náuseas	Sí	No	No	SÍ	No	No	Sí	No
Malestar general	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Otros:	Dolor torácico	Rinorrea		Disgeusia		Odinofagia		
Paraclínicos al ingreso								
Hemoglobina (g/dL)	9.8	9.5	11.8	11.8	13.4	13.2	14.3	9.3
Leucocitos (/mm3)	4,000	11,300	17,200	16,600	4,300	8,800	5,400	17,100
Linfocitos (/mm3)	400	700	400	1,400	1,300	600	400	15,000
Plaquetas (/mm3)	205 000	167 000	251 000	526 000	288 000	257 000	143 000	136 000
Dimero D (µg/mL)	0.061	2.381	0.391	0.239	0.037	0.054	0.296	1.813
Ferritina (ng/mL)	474	246.7	265	775.8	213	87	442	191
Fibrinógeno (g/L)	5.14	6.19	7.08	4.54	5	3.6	7.71	
DHL (U/L)	285	487	396	899	210	201	519	588
Troponina alta sensibilidad (pg/mL)	11.3	531.5	162	5.6	5.2	3.3	14	2,376
PCR alta sensibilidad (mg/L)	64	414	30.59	32.35	14.16	29.14	224.21	43
Radiografía de tórax								
Infiltrado pulmonar bilateral	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Derrame pleural	No	Sí	No	No	No	No	No	No

Tabla 2. PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa, **DHL:** Deshidrogenasa Láctica

Resultados

Cinco pacientes (62.5%) fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos y 2 (25%) pacientes en hospitalización área Covid 1 paciente (12.5%) murió poco después de su ingreso en el servicio de urgencias Covid.

Los tratamientos recibidos se reportan en la **tabla 3**. Respecto del tratamiento farmacológico, 3 pacientes (37.5%) recibieron ritonavir/lopinavir, y sólo 1 (12.5%) recibió hidroxycloquina y azitromicina. Los glucocorticoides se indicaron en 5 pacientes (62.5%) con dosis variables. La decisión en cuanto al tratamiento específico fue discutido entre médicos de terapia intensiva e infectología, para cada paciente, según la presentación clínica.

Cuatro (50%) requirieron ventilación mecánica invasiva, todos tenían hipoxemia grave el primer día de ventilación mecánica con requerimiento de sedación profunda y bloqueo neuromuscular. Dos pacientes (25%) requirieron ventilación mecánica no invasiva con mascarilla reservorio y 2 pacientes (25%) puntas nasales. Ninguno fue conectado a membrana de circulación extracorpórea (ECMO).

Tabla 3. Tratamiento y evolución

Características	Pacientes							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Tratamiento								
Lopinavir/Ritonavir	Sí	Sí	No	No	Si	No	No	No
Glucocorticoides	Sí	Sí	SÍ	No	No	Si	SÍ	No
Otros:	No	No	No	Soporte	No	HCQ, AZI	No	Soporte
Máximo nivel de cuidado	VMNI	VMI	VMI	VMNI	PN	PN	VMI	VMI
Evolución	Egreso a domicilio	Muerte	Muerte	Egreso a domicilio	Egreso a domicilio	Egreso a domicilio	Muerte	Muerte
Complicaciones:	Sin complicación	SDRA	SDRA	Sin complicación	Sin complicación	Sin complicaciones	Choque séptico, TEP	Choque séptico
Días de inicio de síntomas y el fallecimiento	NA	19	11	NA	NA	NA	10	1

Tabla 3. VMNI: Ventilación mecánica no invasiva. VMI: Ventilación mecánica invasiva. TEP: Tromboembolia Pulmonar, NA: No aplica. HCQ: Hidroxycloquina, AZI: Azitromicina. SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Las complicaciones que presentaron fueron: 2 pacientes (50%) síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), 1 (25%) choque séptico y 1 (25%) paciente choque séptico más tromboembolia pulmonar aguda. Los primeros tres pacientes presentaron cifras de troponina de alta sensibilidad muy elevadas. La tromboembolia pulmonar se presentó a pesar de haber estado con tromboprofilaxis.

De los 8 pacientes, 4 (50%) murieron; todos ellos estaban tratados con glucocorticoides por largo tiempo. En 3 pacientes por más de 10 años y uno por 7 años; la dosis fue en tres pacientes entre 5-10mg/día de prednisona y uno 2.5mg al día. A su ingreso, se incrementó la dosis de los glucocorticoides en todos los pacientes. Dos de los pacientes que murieron (50%) estaban tratados con 3 FARME (HCQ, MMF e inhibidores de la calcineurina). De los 3 pacientes que estaban tratados con hidroxicloquina, 2 pacientes murieron. De los pacientes que estaban en remisión en su última consulta dos fueron egresados y uno falleció, este último tenía antecedente de enfermedad renal crónica y trasplante renal.

Conclusiones

Describimos las características de 8 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes y enfermedad del tejido conjuntivo que presentaron COVID-19. Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes tienen diversos mecanismos que afectan la respuesta inmune, además de los tratamientos inmunosupresores, lo que puede contribuir con una mayor probabilidad de progresar a COVID-19 grave. A su vez, la presencia de complicaciones como nefropatía lúpica, antecedente de trasplante renal o neumopatía intersticial se asociaron a una presentación grave. El paciente con arteritis de Takayasu que murió tenía antecedente de actividad grave en la última consulta y dosis moderada de glucocorticoides (10mg/día de PDN).

A pesar de la limitación en el número de pacientes reportados en esta serie, consideramos que la información aportada sobre los desenlaces de nuestros pacientes con COVID-19 y enfermedades reumáticas/colágeno-vasculares aporta información relevante que contribuirá a conocer el curso y la progresión del COVID-19 en estos pacientes y reconocer los efectos de la actividad de la enfermedad de base y tratamiento en el curso del COVID-19. En los siguientes meses se requiere generar conocimiento mediante los reportes de la evolución y características de los pacientes para poder planear estrategias para mejorar el cuidado de dichos pacientes.

Discusión

En un estudio realizado en México, en donde se analizaron a 13,842 pacientes con diagnóstico de COVID 19, el 1.9% de los pacientes tenían algún tipo de inmunosupresión, sin embargo, no se especificó de qué tipo.⁴ En los pacientes con LES, las infecciones representan una de las principales causas de morbi-mortalidad. Aunque el uso de medicamentos inmunosupresores contribuye al aumento de la frecuencia de infecciones, los pacientes con autoinmunidad sistémica son inherentemente inmunodeprimidos, y esto se debe en parte a las células T CD8 disfuncionales. Los pacientes con LES muestran menos actividad citolítica incluso en comparación con otras enfermedades reumáticas. Las células T CD8 de pacientes con LES tienen una disminución de la producción de granzima B y perforina que los sujetos normales.⁵ La disminución de la señalización a través de las moléculas de activación linfocítica de señalización (SLAM) 4 y 7 puede explicar parcialmente la citotoxicidad de las células T deterioradas en pacientes con LES.⁵ En un estudio reciente, se identificó mayor susceptibilidad de infecciones en pacientes con niveles elevados de CD8CD38 que no es causada por el mayor uso de inmunosupresores.⁶ En los pacientes de esta serie 50% tenían LES, lo que puede deberse a las diversas alteraciones en la inmunidad. De hecho de los pacientes que fallecieron tres tenían diagnóstico de LES dos con actividad moderada en su última consulta y uno en remisión pero con enfermedad renal crónica y antecedente de trasplante renal lo cual confiere un riesgo agregado por la comorbilidad y tratamiento.

Varios estudios han informado que la tasa de incidencia general de COVID-19 es mayor en hombres que en mujeres (58.1% vs 41.9%),¹² lo que puede estar relacionado con diferencias en la inmunidad innata y las hormonas sexuales. Sin embargo, en esta serie de casos, 7 pacientes eran mujeres, lo que representa el 87.5% de los casos y lo cual puede estar relacionado con la alta incidencia de LES y enfermedades reumáticas autoinmunes en las mujeres.

El paciente número 8 con antecedente de LES que fue tratado con rituximab 3 meses antes de la infección, tenía traqueotomía desde el 2012, antecedente de hemorragias alveolares y neuropatía intersticial. La progresión en esta paciente fue muy grave, complicándose con choque séptico en las primeras 24 horas y muerte.

El rituximab disminuye la respuesta inmune humoral lo que puede contribuir a un curso de enfermedad más grave. La infección por SARS-CoV2 induce la producción de IgG contra la proteína N, que puede detectarse en el suero tan pronto como el día 4 después del inicio de la enfermedad y la mayoría de los pacientes se seroconvierten el día 14.¹¹ Por lo tanto, el agotamiento de las células B con rituximab puede alterar la respuesta de anticuerpos haciendo que el paciente sea más vulnerable a la infección.

Los glucocorticoides (GC) son moléculas lipofílicas capaces de activar los receptores de citoplasma y luego, traslocarse al núcleo celular, cambiar la expresión de varios genes, incluidos los responsables de la respuesta inflamatoria. Los GC promueven la transcripción de proteínas antiinflamatorias como IL-10 y simultáneamente, deterioran la expresión de proteínas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ . A su vez los GC pueden inhibir la migración de leucocitos al sitio de inflamación. Por lo tanto, los GC pueden aumentar el riesgo de infección. En pacientes con AR, el uso de 7,5 mg o más de PDN diaria puede aumentar el riesgo de infección que requiere hospitalización hasta seis veces más que en el grupo control. Por otro lado, el empleo de GC puede ayudar a disminuir la actividad de la AR, lo que se asocia con tasas más bajas de infección grave.¹⁴ En algunas etapas de la pandemia se llegó a promover el uso de GC con el objetivo de frenar la tormenta de citocinas, si bien recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sugerido que en pacientes con COVID-19 los GC no deben administrarse de forma rutinaria para el tratamiento de la neumonía viral fuera de los ensayos

clínicos.¹³ En nuestra serie de casos, los 4 pacientes que murieron estaban en tratamiento con GC por largo plazo previo al Covid-19 y a su ingreso se recibieron por 3 a 8 días GC a dosis equivalente de PDN de entre 37.5 mg al día a 312 mg al día.

El ACR, EULAR y el CMR sugieren que si está indicado, los glucocorticoides deben usarse en la dosis más baja posible para controlar la enfermedad reumática, independientemente de la exposición o el estado de infección y que los GC no deben suspenderse abruptamente. Sin embargo, si existen datos de actividad de la enfermedad o amenaza a algún órgano vital (p. Ej., Nefritis lúpica o vasculitis), se pueden iniciar dosis altas de GC o inmunosupresores. También sugieren, independientemente de la gravedad de COVID-19, que las terapias antipalúdicas (HCQ / CQ) pueden continuar, pero SSZ, MTX, LEF, otros inmunosupresores y biológicos que no son inhibidores de la IL-6 e inhibidores de JAK deben suspenderse o discontinuarse temporalmente.¹⁵ En nuestros pacientes se continuaron los antipalúdicos cuando los tenían.

Referencias

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*2020;382:1708-20.
2. Watanabe M, Risi R, Tuccinardi D, Baquero C, Manfrini F, Gnessi H. Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e3325.
3. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS- CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5.
4. Kammar A, et al. Impact of Comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-Positive Patients: A Retrospective Analysis in a National Cohort. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):151-8
5. Comte, D., Karampetsou, M.P., Yoshida, N., Kis-Toth, K., Kyttaris, V.C., and Tsokos, G.C. (2017). Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Mem- ber 7 Engagement Restores

- Defective Effector CD8⁺ T Cell Function in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 69, 1035–1044.
6. Katsuyama E, Suarez-Fueyo A, Bradley SJ, et al. The CD38/NAD/SIRTUIN1/EZH2 Axis Mitigates Cytotoxic CD8 T Cell Function and Identifies Patients with SLE Prone to Infections. *Cell Rep.* 2020;30(1):112-123.e4. doi:10.1016/j.celrep.2019.12.014
 7. Pope JE. What Does the COVID-19 Pandemic Mean for Rheumatology Patients? [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2020;1-4. doi:10.1007/s40674-020-00145-y
 8. Ouédraogo DD, Tiendrébéogo WJS, Kaboré F, Ntsiba H. COVID-19, chronic inflammatory rheumatic disease and anti-rheumatic treatments. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2069-2075. doi:10.1007/s10067-020-05189-y
 9. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020. Apr 28. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. [Epub ahead of print]
 10. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32.
 11. Liu W, Fontanet A, Zhang PH, Zhan L, Xin ZT, Baril L, et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2006;193(6):792-5
 12. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF (2020) A novel corona- virus outbreak of global health concern. *Lancet* 395:470–473. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30185-9)
 13. W.H.O. Clinical, W. Who, WHO-nCoV-Clinical-2020.3-eng, (2020), pp. 1–10.
 14. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;111:102468. doi:10.1016/j.jaut.2020.102468
 15. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1

[published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Arthritis Rheumatol.* 20;10.1002/art.41301.
doi:10.1002/art.41301

16. Sharmeen S, Elghawy A, Zarlisht F, Yao Q. COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents [published online ahead of print, 2020 May 23]. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):680-686. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.05.010