

Las enfermedades autoinmune-reumáticas en la epidemia por SARSCoV-2; COVID-19. Estrategias en su manejo y actualización desde la visión de la sociedad cubana de reumatología y su grupo nacional
Autoimmune-rheumatic diseases in the SARSCoV-2 pandemic; COVID-19. Strategies in its management and updating from the vision of the Cuban rheumatology society and its national group

Gil Alberto Reyes Llerena^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-8462-6401>

Marlene Guibert Toledano² <http://orcid.org/0000-0003-3521-6349>

Alfredo Hernández Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-7666-9056>

Zoe Alina Otero González³ <http://orcid.org/0000-0001-8099-8306>

Eduardo Bicet Dorzón⁴ <http://orcid.org/0000-0002-5968-2160>

Roberto Torres Carballeira² <http://orcid.org/0000-0001-6985-888X>

José Pedro Martínez Larrarte⁵ <http://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas CIMEQ. Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Centro Nacional de Referencia para las Enfermedades Reumáticas. La Habana, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba. Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia: gil.reyes@infomed.sld.cu

RESUMEN

La irrupción de la infección por el nuevo coronavirus SARSCoV-2, COVID-19, en diciembre en Wuhan Provincia de China, ha devenido en una pandemia y emergencia sanitaria dada la deficiencia de terapia antiviral para el síndrome respiratorio agudo que

genera con peligro para la vida. El debut de la epidemia fue en China, luego el epicentro se desarrolló en Europa, el norte de Italia que sufrió un duro golpe. Se calculan a nivel mundial más de 10 millones de personas contagiadas con el virus que ha impactado sobre los sistemas de salud hasta prácticamente su colapso por lo que se produjeron millares de muertes. Hoy día se ha desplazado el epicentro de la pandemia hacia las Américas. Cifras alarmante destacan a los Estados Unidos de Norte América con unos 2 737 600 contagiados y más de 128, 471 muertes, le sigue Brasil el gigante Suramericano con 1.3 millones de contagios y 57, 659 muertes. El Caribe cuenta con un mejor escenario. En Cuba se reportaron para finales del mes de Junio, 2, 340 casos de pacientes infectados con muertes por la COVID-19. Se realizó un estudio de revisión, análisis y evaluación de más de 150 artículos de revistas internacionales, boletines de actualización de los sitios WEB, páginas de salud del MINSAP de Cuba, y resúmenes seleccionados por su calidad metodológica, y revisiones, sobre el tema COVID-19 y enfermedades autoinmune-reumáticas por MEDLINE: base de datos elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que contiene referencias bibliográficas y resúmenes de más de 4000 revistas biomédicas publicadas en los Estados Unidos y en 70 otros países, Se utilizó también el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud del Sistema BIREME, en Latinoamérica y el Caribe, desde 1982. El objetivo y los resultados alcanzados han sido desarrollar en un documento científico actualizado con las bases teórico-prácticas que permitan acceder de forma esencial y resumida al conocimiento actual acerca de la infección por SARSCoV-2, COVID-19, y su repercusión e impacto sobre los pacientes aquejados por enfermedades autoinmune-reumáticas, y así esbozar una estrategia de enfrentamiento y actuación con recomendaciones para los médicos reumatólogos cubanos en su labor de atención médica, y para los pacientes a modo de orientación, ante sus fundadas preocupaciones y temores dada su afección de base y las drogas inmunosupresoras que tiene prescritas en un desfavorable contexto de una pandemia. La información está fundamentada partir de las experiencias internacionales con mayor evidencia científica publicadas y aquellas experiencias nacionales atesoradas ante situaciones similares de epidemias, enfrentadas por el vasto sistema de salud y logros de la ciencia cubana.

Palabras clave: enfermedades reumáticas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, virus SARSCoV-2, COVID-19.

ABSTRACT

The outbreak of the infection by the new coronavirus SARSCoV-2, COVID-19, in December in Wuhan Province of China, has become a pandemic and health emergency given the deficiency of antiviral therapy for the acute respiratory syndrome that generates danger to life. The debut of the epidemic was in China, then the epicenter developed in Europe, northern Italy that suffered a severe blow. Worldwide, more than 10 million people are infected with the virus that has impacted on health systems until it practically collapsed, resulting in thousands of deaths. Today the epicenter of the pandemic has shifted to the Americas. Alarming figures highlight the United States of North America with some 2,737,600 infected and more than 128,471 deaths, followed by the South American giant Brazil with 1.3 million infections and 57,659 deaths. The Caribbean has a better setting. In Cuba, by the end of June, 2,340 cases of patients infected with deaths from COVID-19 were reported. We conducted a review, analysis and evaluation study of more than 150 articles from international journals, update bulletins of the WEB sites, health pages of the MINSAP of Cuba, and summaries selected for their methodological quality, and reviews, on the subject COVID-19 and autoimmune-rheumatic diseases by MEDLINE: database prepared by the National Library of Medicine of The USA contains bibliographic references and abstracts from more than 4,000 biomedical journals published in the United States and in 70 other countries, We also use Latin American and Caribbean Center for Information on Health Sciences: System, in Latin America and the Caribbean, since 1982. Our objective and results achieved have been to develop the theoretical-practical bases in an updated scientific document that allow access in an essential and summarized way to current knowledge about the infection by SACOV-2, COVID-19, and its repercussion and impact on patients suffering from rheumatic autoimmune diseases, and thus outline a coping and action strategy with recommendations for the Cuban rheumatologists in their health care work, and for patients as a guideline, given their well-founded concerns and fears given their underlying condition and the immunosuppressive drugs prescribed in an unfavorable context of a pandemic. The information is based on international experiences with the most published scientific evidence and those treasured national experiences in the face of similar situations of epidemics, faced by the vast health system and achievements of Cuban science.

Keywords: rheumatic diseases, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, SARSCoV-2 virus, COVID-19.

Recibido: 28/07/2020

Aprobado: 20/08/2020

Introducción

El año 2020 quedará marcado para la historia por los efectos de una pandemia por Coronavirus con una elevada infectividad y relativamente alta mortalidad, especialmente entre los ancianos sobre 80 años. La irrupción de la infección por el nuevo coronavirus en diciembre en Wuhan provincia de China, ha devenido en una pandemia y emergencia sanitaria dada la deficiencia de terapia antiviral para el síndrome respiratorio agudo con peligro para la vida que genera y las medidas para su control son de soporte.^(1,2) Estudios epidemiológicos señalan que el epicentro de la pandemia estuvo ubicado después de su debut en China, en Europa particularmente el norte de Italia que sufrió un duro golpe que impacto sobre los sistemas de salud hasta prácticamente su colapso y se produjeron millares de infectados y muertes. Se calculan a nivel mundial más de 10 millones de personas contagiadas con el virus.

Hoy día se ha desplazado el epicentro de la pandemia hacia las Américas. Cifras alarmante destacan a los Estados Unidos de Norte América con unos 2 737 600 contagiados y más de 128, 471 muertes, le sigue Brasil el gigante Suramericano con 1.3 millones de contagios y 57, 659 muertes, Perú con 101, 001 contagios, México 65 363 y Colombia con 52 439 entre los punteros con mayor afectación.

El Caribe cuenta con un mejor escenario en cuanto a cifras, sumamente alejadas de los punteros. En Cuba se reportaron para finales del mes de Junio, 2, 340 casos de pacientes infectados con muertes por la COVID-19.⁽³⁾

Los pacientes con enfermedades comórbidas previas, cardiovasculares, respiratorias crónicas, diabetes son considerados de alto riesgo para desarrollar una enfermedad severa.⁽⁴⁾

Algunas drogas usadas en el tratamiento de pacientes reumáticos pudieran ser protectoras pues pudieran actuar sobre los mediadores presentes en la tormenta de citoquinas que desarrollan algunos de estos pacientes, y que resulta en ocasiones fatal. Se trata de anticuerpos anticitocinas como el inhibidor de interleucina-1 (IL-1) inhibidor del receptor

de interleucina-1-(IL-1anakinra) o anti- interleucina-6(IL-6) tocilizumab. Estas drogas están disponibles y han dado buenos resultados en el protocolo de atención a enfermedades autoinmune reumáticas.^(5,6,7) También se ha sugerido que la gammaglobulina hiperinmune (IVIG), la cual se extrae del suero entre sujetos saludables, se ha reportado su efectividad en casos de síndrome de activación macrofágica y shock séptico por lo que se ha considerado que puede transferir apoyo en la inmunidad desde sujetos sanos a aquellos con infecciones como pudiera ocurrir en el caso de la COVID-19.^(8,9,10)

Como se puede apreciar estas evaluaciones están dirigidas a pacientes que han estado expuestos a la infección por COVID-19, y están a expensas de desarrollar severas alteraciones pulmonares con el síndrome de distres respiratorio del adulto (SDRA).

Con los pacientes reumáticos no expuestos a la COVID-19, y solo en el contexto de la pandemia, se han realizado diversos análisis sobre cómo llevar adelante las mejores estrategias de atención, control y seguimiento cercano la etapa de normalidad y entre múltiples aspectos de la atención reumatológica diaria está la recomendación a priori de la no suspensión del tratamiento antirreumático de base, incluyendo las drogas inmunosupresoras para el control de dichas afecciones reumáticas y esos criterios basados en las mejores y más actuales evidencias científicas aunque esta es sólo una arista del cúmulo de problemas a considerar.

Las enfermedades autoinmune reumáticas constituyen un problema de salud global. A nivel mundial cerca del 5 % de la población desarrolla enfermedades autoinmunes fundamentalmente mujeres con un 70 % y su inicio entre 16-55 años. La población afroamericana, hispánica y asiática, tiene genéticamente un riesgo mayor para morbimortalidad en esos pacientes.⁽¹¹⁾ La característica principal es la pérdida de tolerancia intracelular y extracelular a antígenos que conducen a una profunda anormalidad de la respuesta inmune con la formación de inmunocomplejos, antígeno-anticuerpos, que causan daño vascular y tisular.⁽¹²⁾ Las infecciones virales afectan los tejidos por estimulación de las células dendríticas plasmocitoides, las cuales activan a su vez al sistema inmune innato vía TOOLL-like receptors (LTR), lo cual resulta en la producción de citoquinas por células inmunes incluyendo interferón alfa tipo 1(IFN-1).^(12,13)

Las infecciones por virus bacterias y parásitos constituyen un reto para el clínico que trata de solucionar el dilema a que se enfrenta ante estas enfermedades al tratar de dilucidar cuando se enfrenta a los efectos deletéreos de los procesos infecciosos o a un nivel de

actividad inflamatoria de las enfermedades autoinmunes. En múltiples ocasiones nos hemos visto enfrentados en nuestra práctica como clínicos y reumatólogos a la atención de pacientes en UCI, sufriendo severos disturbios por afecciones como lupus eritematosos sistémico (LES), síndrome antifosfolípido catastrófico, artritis reumatoide (AR), vasculitis como las más frecuentes en nuestra experiencia. Precisamente el dilema sustancial ante el cual nos enfrentamos en muchas ocasiones radica en tratar de diferencias cuando el paciente está infectado, o expresa una liberación de citosinas inflamatorias por autoreactividad de los mecanismos de respuesta inmune. En la toma de estas decisiones a veces está en juego la vida de los pacientes.

Los procesos infecciosos pueden ser múltiples y variados estando enmarcados en diferentes escenarios clínico epidemiológicos.

En nuestra región de las Américas las arbovirosis constituyen vivos ejemplos de epidemias que asolaron nuestras poblaciones y hoy resultan endémicas. El virus del zika, de la familia de los flaviridae, se transmite por la picada del mosquito *Aedes Aegypti*, contacto sexual y transfusiones de sangre.⁽¹⁴⁾ Resulta conocido el cuadro clínico que desarrollan estos pacientes y las severas complicaciones como el Guillain Barre. También es capaz de transmitir chikungunya y fiebre amarilla y dengue.

La infección por el virus del dengue constituye un gran problema de salud en las Américas y en períodos posteriores a la lluvias resultan las mayores brotes de casos infectados. Se ha señalado que el dengue determina la producción de autoanticuerpos en contra de células endoteliales, plaquetas, y moléculas de la coagulación con anormal activación e inmunorespuesta causando manifestaciones clínicas graves como fiebre, proteinuria, efusión pericárdica presencia de autoanticuerpos entre otras.⁽¹⁵⁾ La mortalidad que genera en nuestras poblaciones resulta sustancial, y su manejo clínico terapéutico resulta complejo una vez establecidas las complicaciones sistémicas. La coexistencia de Dengue y COVID-19 podría ser de alcance devastador e imprevisible.

El virus de Epstein Baar, ha sido implicado en el desarrollo de enfermedades como Lupus, S. Sjögren y A. Reumatoide.⁽¹⁶⁾ En el caso de pacientes con Lupus, se ha pensado que pudiera ser un activador policlonal de los linfocitos B, y su participación patogénica en la formación de autoanticuerpos y generando daño tisular en algunas enfermedades. Se ha informado que factores étnicos y raciales están involucrados en sus mecanismos patogénicos, niveles de actividad y daño, reconociéndose un riesgo más elevado de morbimortalidad en algunas etnias y minorías.^(17,18)

De particular interés resulta el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que conduce a la infección VIH, y desarrollo del SIDA. Esta infección viral con depleción de linfocitos T CD4+, con caída de la inmunidad celular, por mimetismo molecular, afectando células B, se puede asociar al desarrollo de varias enfermedades autoinmunes y reumáticas. Constituye una de las más grandes pandemias que ha sufrido la humanidad y aún en la contemporaneidad se sufre estando asociada con el desarrollo una elevada morbimortalidad que constituye un reto diagnóstico terapéutico y sitúan en un complejo contexto a los reumatólogos que atienden a estos pacientes.^(19,20,21,22)

Al igual que en otros países, en Cuba se desarrollan estudios epidemiológico-clínico-terapéuticos desde prácticamente el inicio de la epidemia, estableciendo la prevalencia de estas enfermedades reumáticas en el contexto de la epidemia VIH, caracterización de las espondiloartropatías, el impacto de las drogas antiretrovirales de alta eficiencia y los nuevos trastornos metabólicos a que nos enfrentamos. De marcado interés que enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico resulta infrecuente en su asociación con el VIH. Se ha señalado que resulta rara la coexistencia del VIH con lupus y hasta 2018 sólo se habían informado 78 casos.⁽²³⁾ En el orden clínico ambos procesos comparten la sintomatología del lupus con la presencia de autoanticuerpos y positividad para los test diagnósticos de infección VIH.⁽²³⁾ Se han reportado en la cohorte cubana tres pacientes VIH/LES.⁽²²⁾ y uno que desarrolló síndrome antifosfolípidos y trombosis venosa. En marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró a la enfermedad por coronavirus (COVID-19) como una pandemia capaz de causar severo síndrome respiratorio agudo (SARSCoV-2) cuyo crecimiento y expansión sobrepasó las capacidades de esos sistemas de salud y determinó un gran número de muertes. Para el mes de abril, algunos científicos trataron de ofrecer una revisión acerca de los incipientes y escasos datos relacionados con el coronavirus y las afecciones reumáticas.⁽²⁴⁾

Los pacientes con afecciones reumáticas requieren de una especial atención determinada por el elevado riesgo de desarrollar infecciones, debido al proceso de inflamación sistémica subyacente, y el uso de terapias inmunosupresoras.^(24,25)

Se especula si la COVID-19 sería capaz de iniciar una enfermedad reumática o desencadenar brotes de actividad, atendiendo a que se ha observado en relación con otras enfermedades virales, luego en teoría pudiera ser causal en estos pacientes de enfermedad o empeoramiento una vez expuestos.

La interrelación entre AR como importante enfermedad autoinmune y reumática, y las enfermedades infecciosas resulta muy compleja. Estos pacientes pueden desarrollar una

respuesta aberrante ante la colonización articular por microorganismos patógenos produciendo una respuesta inflamatoria articular a la infección

Sin embargo pocos estudios han evaluado la potencial relación entre infecciones respiratorias de origen viral, y desarrollo de artritis reumatoide,⁽²⁶⁾ y un estudio informó acerca de para influenza y coronavirus en asociación con un número de casos con incidente AR.^(27,28,29) En otro estudio poblacional Doran y colaboradores,⁽³⁰⁾ comparando en grupos entre 609 pacientes con o sin AR, que los pacientes con AR tenían un mayor riesgo que los otros de desarrollar infecciones y sufrir hospitalizaciones.⁽³⁰⁾

A partir de esta etapa de pandemia, la atención reumatológica cayó en la clínica reumatológica entre 15-30 % luego del inicio de la pandemia por lo cual pudiera verse afectada la continuidad del tratamiento medicamentoso. Esto puede causar un riesgo de atención subóptima, monitoreo de toxicidad por drogas inmunosupresoras.⁽³¹⁾

Durante un tiempo de incertidumbre las noticias falsas fácilmente devinieron realidad en cuanto al novel coronavirus. De ahí la importancia de que los médicos especializados dedicaron espacios a divulgar la información científica y aconsejar a sus pacientes sobre todo con afecciones reumáticas que los hace inmuno comprometidos y usar drogas con posibles efectos adversos serios y como ello podría impactar en el contexto de la COVID-19.

En suma los reumatólogos cubanos en particular y científicos en general están preparados para enfrentar la atención de los pacientes aquejados por enfermedades autoinmune-reumáticas, su cuidado y manejo terapéutico así como para ofrecerles las orientaciones necesarias para evitar que reciban y actúen basados en falsas noticias, de información pseudo-científica que puedan dañar su salud asumiendo una conducta no responsable. Esa es una de sus metas, responsabilidades y deberes.

Los autores del presente estudio consideran que Cuba cuenta con experiencias previas de enfrentamiento ante situaciones similares, en las cuales se han desarrollado estrategias como país, evaluados los protocolos y aplicada la política correcta ante cada escenario de epidemias a lo largo de los años y la pandemia COVID-19 será uno de los tantos retos y desafíos a los que se habrá enfrentado y unidos superado. Por lo pronto se muestran las más claras evidencias científicas a las cuales se ha podido acceder y consideran que puedan resultar muy útiles, orientadoras para el desempeño actual ante esta nueva contingencia y que sobre la marcha serán enriquecidas para aplicar las mejores estrategias, por lo que saldremos airosos de este nuevo evento en función de la calidad de vida y por el bienestar de los pacientes reumáticos.

Objetivos

Desarrollar en un documento científico actualizado con las bases teórico-prácticas que permitan acceder de forma esencial y resumida al conocimiento actual acerca de la infección por SARSCoV-2, COVID-19, y su repercusión e impacto sobre los pacientes aquejados por enfermedades autoinmune-reumáticas, esbozar una estrategia de trabajo y actuación ofreciendo recomendaciones para los médicos reumatólogos cubanos en su labor de atención médica, y a pacientes a modo de orientación, a partir de las experiencias internacionales con mayor evidencia científica publicadas y aquellas experiencias nacionales atesoradas ante situaciones similares de epidemias, enfrentadas por el vasto sistema de salud y logros de la ciencia cubana.

A partir de la información que se derive de esta investigación, estimular que se realicen nuevas búsquedas de información, que se expresen nuevos criterios, nuevos análisis críticos con basamento científico, se expresen interrogantes y dudas, perspectivas de trabajo y atención para el contexto nacional, dirigidas todas al enriquecimiento del conocimiento temático y mejoramiento de las conductas a asumir para con los pacientes reumáticos en la epidemia COVID-19 en el país.

Fomentar el debate y análisis del conocimiento mediante el envío de cartas al Director y editor de la Revista Cubana de Reumatología con contenidos bien estructurados sobre el tema presentado los cuales serían todos bienvenidos, considerados y los mejores fundamentados aceptados ad hoc para su publicación en la revista como adición al documento.

Establecer las bases para desarrollar una posición de Postura o Consenso Nacional sobre la atención y manejo de pacientes reumáticos en el contexto de la epidemia y las medidas de enfrentamiento a la epidemia SARSCoV 2 y COVID-19 dirigido por el Grupo Gestor de trabajo contra la COVID-19 de la Sociedad Cubana de Reumatología y su Grupo Nacional.

Métodos

Se realizó un estudio de revisión y actualización acerca de la temática enfermedades reumáticas autoinmunes e infecciones de manera general y en particular sobre la nueva enfermedad viral COVID-19 producida por el virus SARSCoV-2, luego de su irrupción en China y diseminación global con mayor impacto en algunos grupos especiales de riesgo

como los pacientes aquejados por afecciones autoinmune-reumáticas. Se utilizaron las palabras clave: enfermedades reumáticas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, virus SARSCoV-2 y COVID-19. Fue realizada una amplia búsqueda de información por MEDLINE: base de datos elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) de los Estados Unidos contiene referencias bibliográficas y resúmenes de más de 4000 revistas biomédicas publicadas en los Estados Unidos y en 70 otros países. Se utilizó también LILACS (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud): LILACS como base de datos cooperativa del Sistema BIREME, en Ciencias de la Salud, publicada en Latinoamérica y el Caribe, desde 1982. Se revisaron más de 150 artículos, boletines de actualización de los sitios WEB, páginas de salud del MINSAP de Cuba, y resúmenes seleccionados por su calidad metodológica, y revisiones, metanálisis, sobre el tema. A partir de la información recogida, se desarrolló como resultado una amplia discusión y análisis considerando las principales experiencias halladas a partir del conocimiento internacional, criterios de expertos que nos colaboran, experiencias generadas por el sistema de salud cubano y su red de científicos en este caso liderados por la directiva de la Sociedad cubana de reumatología y su grupo nacional, con el apoyo de la comunidad de reumatólogos y especialistas afines vinculados a la Sociedad los cuales con sus, criterios, opiniones experiencias iniciales y recomendaciones enriquecerán este trabajo lo cual conducirá siguiendo la metodología apropiada, (Método Delphi) a una posición de postura o Consenso nacional de acuerdo a su alcance, para el desarrollo final a corto plazo de una herramienta de trabajo y orientación nacional para la toma de decisiones de salud en el país en situaciones como esta y otras que pudieran surgir.

Problema científico

Las enfermedades autoinmune reumáticas constituyen un gran problema de salud mundial, cuentan con una cambiante epidemiología, múltiples patógenos incluyendo infecciones por virus bacterias, hongos, parásitos entre otros microorganismos, que determinan una compleja patogenia y una florida sintomatología clínica en muchas ocasiones severa y con peligro para la vida.

Las infecciones por virus pueden ser disparadores de los mecanismos inmunopatogénicos que obran en estas enfermedades y como en el caso particular del SARSCoV-2 determinar la liberación de una pléyade de citoquinas determinantes de un severo daño tisular sobre todo a nivel pulmonar con peligro para la vida. Se suma a todo ello que los pacientes

precisan del uso de medicamentos inmunosupresores que aumentan el riesgo, y algunos de los cuales se incluyen en los protocolos para el tratamiento de las afecciones autoinmunes y también en la infección viral y COVID-19.

En la actualidad no contamos con suficientes conocimientos y evidencias científicas suficientemente sólidas en el campo de las conductas terapéuticas y estrategias de atención para el enfrentamiento a la COVID-19, y como pueden impactar entre los pacientes inmunodeprimidos por las afecciones reumáticas y las drogas usadas en su tratamiento. De modo que precisamos juntar las mejores evidencias científicas nacionales a partir de previas epidemias con otros virus y las publicadas en los escenarios que han sido blanco de esta nueva epidemia COVID-19 para ofrecerle la mejor orientación y conducta de actuación a nuestros médicos y pacientes reumáticos. Ese es el reto y desafío para el grupo de atención y enfrentamiento de la Sociedad cubana de reumatología y su grupo nacional contra la COVID-19.*

*(Ver organigrama de composición y organización del Grupo de Trabajo en la Atención y Enfrentamiento a la COVID-19, publicado en la página. WEB de la Sociedad cubana de reumatología)

Resultados y discusión

En época tan reciente como marzo del año en curso, la humanidad se vio sacudida por un sismo, en este caso para la salud humana y los sistemas de salud mundial, muchos de los cuales prácticamente colapsaron ante el creciente número de víctimas aquejadas por la declarada pandemia del Coronavirus y su secuela de morbilidad infecciosidad y muerte al margen de las alertas efectuadas por la OMS.^(25,31) A partir de esa fecha se desarrolló una incesante búsqueda del conocimiento relacionado con las características de este virus y la nueva enfermedad que generaba por parte de los científicos del mundo. Las características clínicas de los eventos que se expresaban en los pacientes hizo patente que tenían similitudes con lo que sucedía entre una serie de enfermos con afecciones autoinmune reumáticas debido a que desarrollaban procesos inflamatorios sistémicos y su tratamiento estaba basado en el uso de drogas incluso biológicas que incrementaban los riesgos de infecciones.^(32,33) Desde ese momento se ha tratado de recopilar los incipientes datos publicados sobre el tema, revisar los protocolos de actuación en estas enfermedades reumáticas y en otras epidemias que afectaban el sistema respiratorio causando síndromes de distres respiratorio agudo severo y muertes (SDRA).

Los pacientes que padecen enfermedades reumáticas suelen llevar tratamiento con esteroides en ocasiones a largo plazo tanto como terapia en puente para frenar el proceso inflamatorio en los brotes de actividad inflamatoria, como para evolutivamente alcanzar con drogas de segunda línea la remisión o control de la enfermedad reumática. En ocasiones enfermedades como lupus eritematoso sistémico, polimiositis, vasculitis entre otras son tributarias de dosis elevadas de esteroide que incrementan los riesgos tanto de comorbilidades como de efectos adversos que aumentan el peligro para la vida e incluso para desarrollo de procesos infecciosos sobre un terreno meoprágico o susceptible.⁽³³⁾

Algunos autores y grupos han efectuado recomendaciones para el uso de esteroides. Aquellos pacientes con afecciones reumáticas que consumen esteroides por indicaciones precisas podrán llevar tratamiento con dichas drogas. Refieren que no han contado con evidencias que soporten su suspensión.

No obstante resulta oportuno considerar las dosis, de manera que en aquellos que consumen 20 mg de prednisona, a diario, o equivalente por más de 14 días se debe tener en cuenta que resultan vulnerables a infecciones que incluyen a la Covid-19.⁽³⁴⁾ No obstante los autores señalan que no cuentan hasta la fecha con largos estudios confirmatorios que comparen poblaciones de reumáticos afectadas y población general.⁽³⁵⁾ Debemos apuntar que lo ideal sería tratar de disminuir paulatinamente las dosis utilizadas hasta la mínima expresión efectiva para minimizar los riesgos, teniendo en cuenta que no puede haber suspensiones o descensos bruscos por la posibilidad de desarrollar síndrome de insuficiencia suprarrenal.

La mayoría de las publicaciones realizadas y observaciones de series de pacientes afectados por la COVID-19 incluso en aquellos que han sufrido decesos, han demostrado que las enfermedades comórbidas como diabetes, hipertensión arterial, con afecciones respiratorias y cardiovasculares subyacentes, pacientes geriátricos entre otros, tienen un riesgo incrementado de sufrir una enfermedad por COVID más severa. En los protocolos de atención a pacientes con afecciones reumáticas se incluyen pacientes que precisan del uso de drogas antimaláricas como el uso de cloroquina e hidroxicloroquina, las que se plantea que cuentan con potencialidad terapéutica para algunas afecciones virales. Están aceptadas para ser usadas en pacientes con infección por el VIH, y también se ha informado más recientemente su utilidad en la afección viral que discutimos.

Las drogas inmunosupresoras convencionales e incluso las drogas biológicas están siendo evaluada en relación con su utilización entre pacientes reumáticos en el contexto de la epidemia actual. Autoridades Federales de Salud Pública en Suiza⁽³⁴⁾ entre otras del

mundo consideran que estos pacientes deben ser considerados como de alto riesgo ante la COVID-19.^(36,37)

Consideran los autores del presente trabajo que en este escenario existen dos grupos de pacientes a la hora de su evaluación. Desde el punto de vista de la epidemiología ante una pandemia infecciosa viral, en las estrategias de enfrentamiento, se deberá diferenciar en cómo actuar, y conducir la terapéutica de pacientes atendidos solo en el contexto de riesgo epidémico sin estar expuesto, y aquellos con exposición a la enfermedad. En ambos casos hay variaciones en las conductas y protocolos de actuación.

El trabajo del reumatólogo en esencia ahora está dirigido a la gran población general que padece afecciones reumáticas y que está enfrentando la posibilidad de sufrir la infección. Estos son los que precisan de extremar las medidas profilácticas de atención y la asunción de conductas juiciosas para preservar la salud minimizando los riesgos de adquirir la COVID-19. Cambia un tanto el accionar para aquellos que están infectados pues sin echar a un lado las medidas antes señaladas, se trata de cumplir con los protocolos de actuación epidemiológica, clínico terapéutica bien diseñados y avalados que se contemplan y están establecidos para implementar donde prima la preservación de la vida ante las complicaciones respiratorias que se presentan. En estas etapas y situaciones a partir de las experiencias internacionales y las de cada país en particular con las características de su sistema de salud, fortalezas y capacidades instaladas en la medicina, la industria farmacéutica y biotecnología, la sociedad y el apoyo del estado. En Cuba se cuenta con protocolos avalados por científicos de elevado nivel y por la industria farmacéutica con drogas convencionales y de la biotecnológica de punta para el enfrentamiento a las complicaciones de la COVID-19.

En el orden internacional se han aprobado para su uso en pacientes con COVID-19 algunas drogas de administración común en el tratamiento de pacientes reumáticos con afectación severa, las cuales pudieran ser protectoras pues pudieran actuar sobre los mediadores presentes en la tormenta de citoquinas que desarrollan algunos de estos pacientes, que resulta en ocasiones fatal. Los mediadores clave que se involucran son IL-1, IL-6, IL-18, IFN γ y TNF α y se conoce el accionar de inmunomoduladores biológicos usados con implicaciones terapéuticas potenciales en esos casos. Los inmunomoduladores pudieran proteger contra el proceso inflamatorio desencadenado con la tormenta de citoquinas asociada a la COVID-19. Entre los productos de la industria farmacéutica y la biotecnología cubana destacan el interferón alfa, el péptido del CIGB, el itolizumab anticuerpo monoclonal anti-CD6 también desarrollado en Cuba y aprobado con buenos

resultados en pacientes con AR. Este monoclonal humanizado tiene la característica de inhibir la proliferación de células T inducidas en presencia del ALCAM y exceso de interleucina-2 con baja regulación de la fosforilación de proteínas intracelulares que están implicadas en las vías de activación del CD6, con reducción del interferón γ , interleucina 6 (IL-6) y la producción de TNF- α .⁽³⁸⁾ De modo que el Itolizumab hace diana in vivo en los CD6, pudiendo modular la respuesta inmune y reduciendo así la activación y proliferación de células T, y de la respuesta inflamatoria.

Es necesario destacar que varios de los reumatólogo cubanos fueron pioneros en este empeño desde la realización de los ensayos clínicos con esta droga, desde la etapa de concepción del protocolo y su aplicación en fase I, primero con material murino y posteriormente humanizado.^(38,39)

Se especula si la COVID-19 sería capaz de iniciar una enfermedad reumática o desencadenar brotes de actividad; luego en teoría pudiera ser causal en estos pacientes de enfermedad o empeoramiento.^(40,41) La mayoría de nuestros pacientes con enfermedades reumáticas como AR, LES, dermatomiositis, vasculitis y otras conexas, llevan tratamiento con drogas inmunosupresoras en dosis variables. Para la mayor parte de los reumatólogos sería oportuno conocer cuál es la posición internacional en cuanto a la conducta a asumir en esos pacientes en cuanto al uso o no de estas drogas una vez expuestos al virus. Suspender su uso, disminuir las dosis, aplazar el tratamiento serían interrogantes que se pudieran enfrentar y cotejar para el posible enriquecimiento del protocolo de tratamiento a estos particulares y algunos muy severos casos de enfermos con la COVID-19.

No obstante las pautas para abordar esta arista del problema científico serán consideradas dentro de la estrategia de intervención luego de acumular experiencias inmediatas en la etapa de recuperación del COVID, luego de cotejar los datos nacionales solicitados para consensuar. En principio, como sociedad y grupo de reumatología no hemos recibido por parte de nuestros reumatólogos luego de las telecomunicaciones frecuentes y encuentros esporádicos información de pacientes con afecciones autoinmune-reumáticas directamente afectados por la COVID-19 hasta la fecha aunque no descartamos que pudieran haber ocurrido en algún caso aislado.

Las primeras recomendaciones propuestas por reumatólogos de la Italian Society of Rheumatology para mejorar la actuación y disminuir la posibilidad de infección entre pacientes reumáticos, orientaron la no suspensión o no discontinuar la terapia inmunosupresora entre dichos pacientes; posición que nosotros subrayamos basados en las

experiencias derivadas de otras epidemias con alguna similitud las cuales se revisaron al inicio del trabajo.⁽⁴¹⁾

Se aplica esa recomendación a menos que el paciente este en activo con la infección enfermedad COVID-19 confirmada.⁽⁴²⁾ La terapia inmunosupresora en pacientes con COVID-19, deberá ser pausada hasta lograr el control de la infección viral. Esta salvedad que también refrendamos como grupo de investigadores, se contemplará en la segunda fase o momento de evaluación, análisis y discusión de nuestra estrategia que abordaría el tema de los enfermos por COVID. Vale destacar que los que suscriben Las Guías EULAR asumen posiciones similares y también apoyan dicho concepto junto a otras medidas farmacológicas preventivas. Si se mantienen las enfermedades reumáticas en remisión, se previene el daño y las infecciones.⁽⁴³⁾ No se cuenta en Cuba con muchos pacientes en tratamiento con modificadores inmunes como las JAK inhibitorias, y la literatura refiere que estas pudieran tener efectos beneficiosos en casos severos de COVID-19, más nosotros no contamos con experiencias nacionales y de la literatura revisada para apoyar o hacer recomendaciones con estos agentes.⁽⁴³⁾

Durante la actual epidemia por el COVID-19, existen aspectos relacionados con la enfermedad que preocupan a los pacientes reumáticos y causan una especial ansiedad. De manera particular la posibilidad de reactivación de su enfermedad, el mantenimiento o no de las drogas que utilizan como tratamiento. Estas dudas pudieran ser aclaradas a distancia por telemedicina lo cual es una plausible modalidad que los autores recomiendan. Ellos concuerdan que entre las recomendaciones deberá estar no suspender las drogas que utilizan para evitar crisis o brotes de la enfermedad salvo criterio particular médico. Aquellos pacientes que desarrollen la enfermedad infecciosa COVID-19 deberán acogerse a los protocolos de actuación en sus regiones y lo ideal sería que fuese de conocimiento y evaluación de su reumatólogo.

Algunos autores como se recoge en las Guías EULAR,⁽⁴³⁾ concuerdan en que los pacientes reumáticos deberían contar con su esquema de vacunación para la influenza, y para neumococos actualizado.

Existen una serie de medidas de higiene que deberán ser recomendadas a los pacientes reumáticos en tiempos de COVID-19. Sugieren que se deberían implementar para ayudar a preservar la salud personal, de sus familiares y amigos, el lavado de manos al menos 20 segundos regularmente usando jabón y agua y secado de manos. Evitar estar tocándose la cara, así como al toser y estornudar hacerlo cubriéndose a nivel de la flexura del codo, o usando papel desechable que se echa en la basura.

El uso de mascarilla si tiene síntomas, si no, no es necesario. Pero es bueno para que no tosan en su cara. Los autores del presente trabajo discrepan con ese criterio, y consideran correcto el uso de mascara en las calles y sitios de aglomeración debido a que puede proteger en gran medida de infectarse con el virus e infectar a otros.

Distanciamiento social. Sobre todo de aquellos que están enfermos, o tosen y estornudan, y en lo posible evitar darse las manos. Esto incluye quedarse en casa durante las fases que así se decreten y evitar salidas innecesarias. Las personas con síntomas respiratorios abstenerse de acudir a lugares públicos y al trabajo. Evitar transporte público y grandes agrupaciones también recomienda y evitar viajar a determinadas áreas geográficas innecesariamente. Preste atención a los consejos de salud pública.

Con el ánimo de informarse deberá evaluarse las fuentes que tengan seriedad y carácter científico, evitando falsas noticias y otras no intencionales infundadas que suelen difundirse en las redes sociales. En nuestro país tenemos diversas formas de información corriente, efectiva actualizada y veraz. Entre las vías de información corriente adecuadas consideramos que están a nivel nacional.

El Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Portal de Salud de Cuba en INFOMED.

Instituto de Radio y TV cubana así como la prensa plana.

Fuentes internacionales científicas.

World Health Organization: [Coronavirus disease \(COVID-19\) outbreak](#)

German [Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie - Patienten Bereich](#)

German Society for Rheumatology - Patient section.

British Society for Rheumatology: [COVID-19 \(Coronavirus\) - update for members](#)

NRAS - National Rheumatoid Arthritis Society. [Coronavirus: What we know so far](#)

En general concordamos con la medidas antes enunciadas que consideramos pueden ser de carácter universal y aplicable a todos los países y sociedades del mundo. En Cuba la prensa plana y escrita, los medios de difusión televisivos a diario difunden medidas como estas así como datos actualizados de la marcha y evolución de la pandemia en Cuba y el mundo siguiendo una estrategia divulgativa del Ministerio de Salud Pública de la república de Cuba y el Estado Cubano. Probablemente `pudiera ser debatible el uso de las mascarillas solo en casos que presenten síntomas. Está demostrado que su uso no solo es saludable para no diseminar el virus mediante la tos y el estornudo si usted está contagiado, sino también para evitar que las goticulas dispersas a modo de aerosol caigan

en su rostro y mucosas siendo de algún modo sobre todo en aglomeraciones de público protectoras.

Los pacientes en número considerable no tendrán en esta etapa la cantidad habitual de citas médicas lo cual pudiera resultar preocupante o disminuir la calidad de la atención al ser menos estrecho el control y seguimiento de los casos así como los períodos para la realización y evaluación de los resultados de los exámenes de laboratorio y otras pruebas diagnósticas y de evaluación de la terapéutica.

La telemedicina es una alternativa a la falta de visitas a consultas por el distanciamiento social y minimizar la exposición. No obstante existen limitadas evidencias que soporten el uso de telemedicina en el manejo de afecciones reumáticas.⁽⁴⁴⁾ Un estudio controlado randomizado entre pacientes con AR en remisión y bajo nivel de actividad, mostró similar control entre la telemedicina y cuidados convencionales.⁽³²⁾ Sin embargo la mayoría de los datos para artritis inflamatoria son deficientes.

Nosotros consideramos como una ventana de oportunidad importante que se pudiese implementar y desarrollar esta modalidad de atención en tiempos complejos como en casos de pandemias. No obstante y de hecho no resulta novedosa esta modalidad aunque no esté instituido como práctica, pues comúnmente los médicos reumatólogos que cuidan de determinados grupos de pacientes tanto en consultorios de la medicina social como del sector privado asumen la evacuación de sus dudas y ofrecen orientaciones por la vía telefónica con sus pacientes.⁽³²⁾ Los sujetos con afecciones reumáticas requieren de una consideración especial. Muchos de ellos son considerados de alto riesgo de infección por estar inmunocomprometidos debido a las terapias biológicas. Sin embargo algunas drogas como hidroxicloroquina, son terapias potenciales para la COVID-19.⁽⁴⁵⁾ La comunidad internacional de reumatólogos creó la COVID-19 Global Rheumatology Alliance,⁽⁴⁶⁾ que ha desarrollado exitosamente online portal y reporte de casos para que los investigadores del mundo entren casos con información de COVID y afecciones reumáticas. Finalmente no se conoce cuál es el denominador común de los reumáticos que adquirieron la enfermedad, y la base de datos no es capaz de ofrecer exactitud en los estimados de riesgo específicos y desenlaces de las enfermedades reumáticas y los tratamientos específicos.

Como señalamos fue Lombardía ciudad del Norte de Italia el epicentro de la epidemia del SARSCoV-2 y la enfermedad COVID-19. Hubo más de 33,000 pacientes confirmados, 1250 tuvieron que ingresar en UCI, con una alta mortalidad. Las experiencias preliminares de este grupo señalan que los pacientes con afecciones reumáticas crónicas en tratamiento con inmunosupresores biológicos o no, no parecen tener un riesgo aumentado de afección

respiratoria o complicaciones con peligro para la vida derivadas del SARSCoV-2 comparado con la población genera.^(47,48,49,50)

Durante los diferentes brotes de diferentes coronavirus tales como el SARS and Middle East respiratory syndrome, no hubo una mortalidad incrementada en pacientes inmunodeprimidos por tratamiento anticáncer, antirechazo a trasplantes o afecciones autoinmunes. El estudio poblacional incluyó 530 pacientes (372 mujeres promedio edad 50.1 años), afectados por enfermedades reumáticas como AR, espondiloartropatías, artritis psoriásica, idiopática, sarcoidosis entre otras. La mayor parte tratados con drogas biológicas incluyendo bloqueadores de interleucina-1, IL-6 anti TNF, abatacept e inhibidores de la Jak kinasa.⁽⁵¹⁾

Sólo hallaron 3 pacientes los cuales desarrollaron la COVID-19. De acuerdo con lo reportado por Monti y cols⁽⁴⁵⁾ estos datos hablan de la baja incidencia de pacientes reumáticos en tratamiento con biológicos con incrementado peligro para la vida por COVID-19.

Resulta significativo que el 90 % de los pacientes declararon que adoptaron medidas estratégicas en contra de la COVID-19, basadas en el distanciamiento social y uso de equipos protectores como guantes, mascarillas desde el inicio de la epidemia. En Cuba resulta elevado el nivel de instrucción e incluso cultural de la población, y no contamos con analfabetos. De manera que las medidas de aislamiento social, quedarse en casa, lavado de manos, uso de protectores y desinfectantes con hipoclorito y alcohol y otras relacionadas con prevención y salud divulgadas a diario en la prensa plana, radial y televisiva han calado hondo en más del 90 % de la población considerado un margen negativo para las indisciplinas sociales.

En los trabajos de Favalli e Ingengnoli,⁽⁴⁷⁾ resultó de interés que reclutaron pacientes en edad pediátrica. Este grupo médico señala que contaron con 54 casos pediátricos con afecciones reumáticas que no desarrollan COVID-19 a diferencia de lo que reportó el grupo de Monti.⁽⁴⁵⁾ De igual modo señalan que en su estudio hallan la tendencia a constatar una subserie de pacientes pediátricos con una menos agresiva enfermedad.

El grupo de trabajo del ACR,⁽⁵¹⁾ propuso documentar una guía para los reumatólogos dirigida a cómo manejar a los pacientes con afecciones reumáticas en el contexto de la COVID-19. Para su trabajo contaron con diez reumatólogos especialistas expertos, cuatro infectólogos, los cuales coleccionaron los elementos clínicos, las evidencias científicas en los reportes publicados, y procesaron por el método de construcción de consenso usando el proceso Delphi modificado para decidir las futuras recomendaciones. Los especialistas

votaron para el consenso en que: el riesgo para pobre desenlace parece estar relacionado primariamente con factores asociados a la edad y comorbilidades.

Los pacientes deberán ser aconsejados para mantener medidas preventivas de higiene, lavado de manos y distanciamiento social.

*Como parte de las decisiones compartidas acordaron médicos y pacientes reducir el número encuentro en consultas para reducir el riesgo de contagio por potencial exposición al SARSCoV-2.

*Reducida frecuencia de asistencia a laboratorio para monitoreo por estudios. Uso óptimo de teleconsultas. Incremento de intervalos de medicación IV.

- En caso de indicaciones de Esteroides su uso será en la dosis más baja posible para el control de la enfermedad reumática considerando el estado exposición de la infección, y los Glucocorticoides no deberán ser suspendidos abruptamente.
- Si se indican los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para la hipertensión arterial, o bloqueadores del receptor de angiotensina deberán usarse o continuarse en dosis plenas.

*Entre los tratamientos que pueden indicarse de forma estable a pacientes en ausencia de infección por COVID se incluyeron la hidroxiclороquina o cloroquina (HCQ/CQ), sulfasalazina (SSZ), methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), inmunosupresores (e.g., tacrolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, azatioprina), biológicos, Janus kinase (JAK) inhibidores y drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs) las que pueden ser continuadas. Pueden usarse en casos necesarios de arteritis de células gigantes los inhibidores de IL-6 (tocilizumab). Puede aplicarse denosumab.

- Para pacientes con afecciones con peligro para la vida no deberán ser suspendidos o reducidas las drogas inmunosupresoras.

Los pacientes con LES recién diagnosticados deberán llevar tratamiento pleno con antimaláricos. En mujeres embarazadas se deberá incluir en el tratamiento o mantener en dosis similares a las que tenían los antimaláricos.

- Si estuviera indicado, el belimumab puede ser utilizado

El tratamiento de los pacientes reumáticos de reciente diagnóstico o de una enfermedad reumática activa, en pacientes que no sufren de la infección del SARSCoV-2 estará orientado hacia el mantenimiento de la terapéutica con drogas antimaláricas, pudieran utilizar otras drogas modificadoras sintéticas tanto en monoterapia como en combinaciones. Recordamos que desde los estudios publicados por O-Dell y su grupo unos años atrás, para el manejo de pacientes con AR, las combinaciones de drogas

antirreumáticas ofrecieron resultados positivos entre pacientes con AR. En el caso del lupus en Latinoamérica los pacientes resultan sometidos al consumo de diversas combinaciones de drogas tanto sintéticas, como biológicos. Para abarcar las diferentes manifestaciones clínicas que desarrollan estos pacientes. En años recientes un gran grupo de investigadores bajo la égida del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL),^(52,53) ofreció información precisa y con evidencias científicas de procedimiento que pudieran servir de base al tratamiento del lupus en cualquiera de sus formas comunes de expresión incluso considerando situaciones especiales como procesos infecciosos asociados al LES. Esta información puede servir de base con las adecuaciones pertinentes al manejo de lupus en el contexto de la pandemia SARSCoV 2, COVID-19, teniendo en cuenta que las guías no fueron realizadas en particular para esta contingencia.

- Las drogas antiinflamatorias no esteroideas deberán ser suspendidas en pacientes con severos síntomas respiratorios

En el caso de pacientes enfermos con la COVID-19, las Drogas inmunosupresoras biológicos que no sea el inhibidor de la interleuquina 6 y JAK Kinasa inhibidor. Deberán ser suspendidos temporalmente en dependencia de la negatividad de los test diagnósticos de la enfermedad, o hasta después de 2 semanas de estar libres de síntomas de la enfermedad. El grupo de expertos tuvo incertidumbres en cuanto a si se deberá detener el uso de metotrexate y leflunomida en casos de expuestos a la enfermedad. Otros temas que deberán ser atendidos en este contexto actual se trata de cómo enfocar la atención a la terapia física y rehabilitación a los pacientes reumáticos en estos tiempos. No resulta práctico y aplicable dado el aislamiento social en casa, continuar un tratamiento complementario a los procesos inflamatorios osteomioarticulares, que implica desplazarse a diario kilómetros lejos de casa y en grupos de atención. Sin embargo los autores de la presente investigación consideran imprescindible avanzar en el desarrollo y ampliación de los servicios y programas de fisioterapia y rehabilitación respiratoria para minimizar el daño con las secuelas respiratorias como fibrosis pulmonar por el impacto de la infección viral a nivel pulmonar y cardio-respiratorio post-COVID-19. Este es un reto al cual probablemente nos debamos enfrentar. El posible impacto en la docencia post-grado para los Residentes de reumatología también está en el foco de atención no sólo del Ministerio de Educación Superior y el Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINED y MINSAP), al frente de la docencia médica nacional y de la formación de reumatólogos sino también de la Sociedad Cubana de Reumatología y su Grupo Nacional como partes de este gran empeño.

Conclusiones

Consideran los autores de este trabajo que este documento escrito atesora una parte esencial de la información científica que se ha publicado de la manera más objetiva que han podido, a partir de experiencias nacionales en situaciones de emergencias sanitarias previas, e internacionales publicadas por expertos, grupos asociaciones y otros sobre este crucial tema de interés global que es la infección SARSCoV 2, y COVID-19. Las fundamentales recomendaciones efectuadas han sido expresadas, discutidas y han sido sometidas a críticas u observaciones cuando a juicio de nuestro grupo, ha sido oportuno. No obstante están seguros que quedan múltiples estudios que no han incluido, interrogantes que se han escapado y recomendaciones que no cuentan con todo el nivel deseado de evidencias derivadas de la búsqueda de experiencias internacionales.

Pretenden que a partir de esta amplia información base, se generen nuevas búsquedas de información por parte de los expertos nacionales, e internacionales, del grupo de trabajo de la Sociedad, de todos los reumatólogos cubanos para en breve continuar desarrollando, a través del método científico de construcción DELPHI, un consenso nacional sobre la COVID-19 y las enfermedades reumáticas en Cuba. El recientemente creado Grupo Cubano de Enfrentamiento a esta enfermedad de la Sociedad y Grupo Nacional de Reumatología responderán positivamente a este reto y desafío en esta complicada situación pandémica.

Referencias Bibliográficas

1. Askanase AD, Khalili L, Buyon JP. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Science & Medicine*. 2020 [Acceso 12/01/2020];7(1):e000396. Disponible en: <https://lupus.bmj.com/content/7/1/e000396.abstract>
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 May [Acceso 12/01/2020];19(5):102523. Disponible: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1568997220300781?token=CD44D6FF7269708A00B8208CD006C8013084BF400CCB97CE7B1CCA881F0A93C7A271A5329F59151C7467F710240D9F9D>
3. Boletín informativo sobre la COVID-19. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Junio 2020. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/2020/06/>

4. Jara LJ, Medina G, Saavedra MA. Autoimmune manifestations of infections. *Current Opinion in Rheumatology*. July 2018 [Acceso 14/03/2020];30(4):373-37. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2018/07000/Autoimmune_manifestations_of_infections.13.aspx
5. Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance. *Clin Biochem*. 2016 [Acceso 12/01/2020];49(4-5):324-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912015002106>
6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 May [Acceso 23/06/2020];109:102433. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120300469>
7. Little P, Read RC, Amlot R, Chadborn T, Rice C, Bostock J, et al. Reducing risks from coronavirus transmission in the home – the role of viral load. *BMJ*. 2020 [Acceso 20/06/2020];369:m1728. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1728.abstract>
8. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr 5 [Acceso 20/06/2020];19(6):102538. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7131471/>
9. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 – the search for effective therapy. *N Engl J Med*. 2020 March 18 [Acceso 21/05/2020];382:1851-2. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2005477>
10. Krause I, Wu R, Sherer Y, Patanik M, Peter J, Shoenfeld Y. In vitro antiviral and antibacterial activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations - a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases. *Transfus Med*. 2002 [Acceso 12/01/2020];12:133-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-3148.2002.00360.x>
11. Amador-Patarroyo MJ, Rodriguez-Rodriguez A, Montoya-Ortiz G. How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases?. *Autoimmune Dis*. 2012 [Acceso 12/01/2020];2012:251730. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/ad/2012/251730.pdf>

12. Goodnow CC, Sprent J, Fazekas de St Groth B, Vinuesa CG. Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 2005 [Acceso 14/03/2020]; 435(7042):590-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature03724>
13. Zouali M. Immunological Tolerance: Mechanisms. In: eLS. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester; 2014. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/9780470015902.a0000950.pub3>
14. Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Zika virus and autoimmunity. One-step forward. *Autoimmun Rev.* 2017 [Acceso 14/03/2020];16(12):1237-45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997217302586>
15. Jardim DL, Tsukumo DM, Angerami RN, de Carvalho Filho MA, Saad MJA. Autoimmune features caused by dengue fever: a case report. *Braz J Infect Dis.* 2012 [Acceso 14/03/2020];16(1):92-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867012702830>
16. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer.* 2004; [Acceso 14/03/2020];4(10):757-68. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrc1452>
17. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis.* 2006 [Acceso 26/04/2020];65(11):1500-05. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/65/11/1500.short>
18. Quintero OL, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Anaya JM. Autoimmune diseases in the intensive care unit. An update. *Autoimmun Rev.* 2013 [Acceso 14/03/2020];12(3):380-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156899721200119X>
19. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Hernández Martínez A, Millán JC. Patrón epidemiológico clínico de las espondiloartropatías seronegativas en una cohorte VIH-SIDA. *Rev Colomb Reumatolog.* 1997 [Acceso 12/01/2020];4(4):164-8.
20. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Millán JC. Manifestaciones reumáticas en la epidemia VIH/SIDA en la era previa a la terapia antirretroviral sumamente activa en Cuba. Una puesta al día. *Rev Peruana Reumatolog.* 2016;22(3):25-33.
21. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano M, Torres Figueroa A, Navarro Camero A, Torres Carballeira R, Mirta Miranda Ley. Enfermedades reumáticas y complicaciones metabólicas en pacientes con VIH-SIDA con tratamiento antirretroviral de alta eficiencia. *Rev Cubana Reumatol.* 2018 [Acceso 14/03/2020];20(3):e33. Disponible

- en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000300005&lng=es
22. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano ZM, Torres Figueroa A, Navarro Camero A, Garcés Martínez M, Sanchoyerto López R, et al. Lupus eritematosos sistémico en la epidemia VIH/SIDA. Reporte inicial de casos en Cuba. Rev Cubana Reumatol. 2019 [Acceso 22/03/2020];21(S1):1-14. Disponible en: http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/742/html_1
23. Liao HY, Tao CM, Su J. Concomitant systemic lupus erythematosus and HIV infection: a rare case report and literature review. Medicine. 2017 [Acceso 14/03/2020];96(51):e9337. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758215/pdf/medi-96-e9337.pdf>
24. So H, Mok CC. COVID-19 and Rheumatic Diseases: Practical Issues. Journal Clinical Rheumatology And Immunology. 2020 [Acceso 23/06/2020];2(1):21-4. Disponible en: <https://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/S2661341720300025>
25. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation reports; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
26. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, Park KS, Park YJ. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2019 [Acceso 14/03/2020];21(1):199. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13075-019-1977-9> Disponible en: 10.1186/s13075-019-1977-9.
27. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Rheumatology (Oxford). 2013 [Acceso 12/01/2020];52(1):53-61. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/52/1/53/1830871>
28. Arleevskaya MI, Shafigullina AZ, Filina YV, Lemerle J, Renaudineau Y. Associations between viral infection history symptoms, granulocyte reactive oxygen species activity, and active rheumatoid arthritis disease in untreated women at onset: results from a longitudinal cohort study of Tatarstan women. Front Immunol. 2017 [Acceso 12/01/2020];8:1725. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01725/full>
29. De Thurah A, Stengaard-Pedersen K, Axelsen M, Fredberg U, Schougaard LMV, Hjollund NH, et al. Tele-health followup strategy for tight control of disease activity in rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial. Arthritis Care Res. 2018

- [Acceso 14/03/2020];70:353-60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23280>
30. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002 [Acceso 14/03/2020];46(9):2287-93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.10524>
31. Australian Government Department of Health. Advice for people at risk of coronavirus (COVID-19); 2020. Disponible en: <https://www.health.gov.au/news/health-alerts/novel-coronavirus-2019-ncov->
32. McDougall JA, Ferucci ED, Glover J, Fraenkel L. Telerheumatology: a systematic review. *Arthritis Care Res.* 2017 [Acceso 12/01/2020];69(10):1546-57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.23153>
33. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 [Acceso 07/06/2020];368:m1091. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1091>
34. Swiss Federal Office of Public Health. New coronavirus: documents for health professionals. Disponible en: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuerdie-aerzteschaft/dokumente-fuer-gesundheitsfachpersonen.html>.
35. Wang J, Liao Y, Wang X, Li Y, Jiang D, He J, et al. Incidence of novel coronavirus (2019-nCoV) infection among people under home quarantine in Shenzhen, China. *Travel Medicine And Infectious Disease.* 2020 [Acceso 20/05/2020];101660. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920301289>
36. Kuo CF, Chou IJ, Rees F, Grainge MJ, Lanyon P, Davenport G, et al. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology.* 2019 [Acceso 12/01/2020];58(5):840-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/58/5/840/5253846>
37. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2013 [Acceso 14/03/2020];73(1):62-8. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/73/1/62.full.pdf>

38. Rodríguez PC, Torres-Moya R, Reyes G, Molinero C, Prada DM, López AM, et al. A clinical exploratory study with itolizumab, an anti-CD6 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis. *Results in Immunology*. 2012 [Acceso 12/01/2020];2:204-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211283912000263>
39. Montero E, Reyes GA, Guiber Toledano M, Torres O, Rodriguez N, Estrada J. et al. Immunodiagnosis and therapeutic immunosuppression in rheumatoid arthritis with ior t1 (anti-CD6) monoclonal antibody. *Arthritis Res Ther*. 2002 [Acceso 14/03/2020];4(1):1-38. Disponible en: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/ar450>
40. Qiu CC, Caricchio R, Gallucci S. Triggers of autoimmunity: the role of bacterial infections in the extracellular exposure of lupus nuclear autoantigens. *Front Immunol* 2019 [Acceso 14/03/2020];10:2608. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02608/full>
41. Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, Perricone C, Perricone R, Chimenti MS. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 [Acceso 12/01/2020];31(5):532-41. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2019/09000/Complement,_infection,_and_autoimmunity.19.aspx
42. Sawalha AH, Manzi S. Coronavirus Disease-2019: implication for the care and management of patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2020 [Acceso 11/06/2020]. Disponible en: <https://sle.dk/wp-content/uploads/2020/04/Corona-Lupus-11.04.2020-BD.pdf>
43. EULAR guidance for patients COVID-19 Outnreak. Update 17 March 2020. EULAR Task Force [Acceso 02/05/2020]. Disponible en: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm
44. Cai K, He J, Wong PK, Manolios N. The impact of COVID-19 on rheumatology clinical practice and university teaching in Sydney, Australia. *Eur J Rheumatol*. 2020 [Acceso 02/05/2020]. Disponible en: <https://eurjrheumatol.org/Content/files/sayilar/195/20060.pdf>
45. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Annals Rheum Dis*. 2020 [Acceso 09/05/2020];79(5):667-8. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/5/667.full>

46. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19. Global Rheumatology Alliance provider registries. *The Lancet*. 2020 [Acceso 22/05/2020];2(5):E250-3. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30095-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30095-3/fulltext)
47. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases?. *Ann Rheum Dis*. 2020 [Acceso 24/05/2020];Epub. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/04/22/annrheumdis-2020-217615.full.pdf>
48. Noreña I, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Viral infections in the biologic therapy era. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018 [Acceso 14/03/2020];16(10):781–91. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2018.1521270>
49. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020 [Acceso 24/05/2020];26(6):832-4. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lt.25756>
50. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 [Acceso 24/05/2020];27:1451-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41418-020-0530-3?fbclid=IwAR2ZxeCwG6GQEZTC1GQbizfu0d5i1wqIREmK5IKRgeR2TsUc1dg8ta1GYyA>
51. Milkus TR, Johnson SR, Fraenke L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology. Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 [Acceso 11/06/2020];72(8):1241-51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.41301>
52. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, Gómez-Puerta JA, Catoggio LJ, et al. Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic, multinational Latin American cohort. *The Journal of Rheumatology*. 2019 [Acceso 14/03/2020];46(10):1299-1308. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/46/10/1299.abstract>
53. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus

erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). Ann Rheum Dis. 2018 [Acceso 14/03/2020];77(11):1549-57. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/77/11/1549?etoc=&int_source=trendmd&int_medium=trendmd&int_campaign=trendmd

Conflicto de interés

Los autores refieren no tener conflicto de interés

Contribución de los autores

Gil Alberto Reyes Llerena: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

Marlene Guibert Toledano: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información y redacción del artículo.

Alfredo Hernández Martínez: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información y redacción del artículo.

Zoe Alina Otero González: participó en la concepción de la investigación y redacción del artículo.

Eduardo Bicet Dorzón: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

Roberto Torres Carballeira: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

José Pedro Martínez Larrarte: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo