

**Estrategias en el manejo y actualización de las enfermedades  
autoinmunes y reumáticas en la epidemia por SARSCoV-2  
y la COVID-19**

**Sociedad Cubana de Reumatología y su Grupo Nacional**

Strategies in its Management and Updating of the Autoimmune-rheumatic  
Diseases in the SARSCoV-2 Pandemic and COVID-19  
Cuban Rheumatology Society and its National Group

Gil Alberto Reyes Llerena<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8462-6401>

Marlene Guibert Toledano<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0003-3521-6349>

Alfredo Hernández Martínez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7666-9056>

Zoe Alina Otero González<sup>3</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8099-8306>

Eduardo Bicet Dorzón<sup>4</sup> <http://orcid.org/0000-0002-5968-2160>

Roberto Torres Carballeira<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6985-888X>

José Pedro Martínez Larrarte<sup>5</sup> <http://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

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

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba. Cuba.

<sup>5</sup>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](mailto:gil.reyes@infomed.sld.cu)

**RESUMEN**

Al igual que en las enfermedades autoinmunes y reumáticas, las infecciones por virus pueden ser disparadores de mecanismos inmunopatogénicos. El SARSCoV-2 puede causar

la liberación de citocinas y provocar un daño tisular grave, sobre todo pulmonar, con peligro para la vida. Se suma a ello el riesgo del uso de medicamentos inmunosupresores, empleados en los protocolos de tratamiento de las afecciones autoinmunes y también contra la infección viral de COVID-19. Hoy no contamos con conocimientos y evidencias científicas suficientemente sólidas para el enfrentamiento a la COVID-19, y cómo puede impactar entre los pacientes inmunodeprimidos por afecciones reumáticas. El Grupo Nacional de Atención y Enfrentamiento a la COVID-19 de la Sociedad Cubana de Reumatología se propuso elaborar un documento científico actualizado con las bases teórico-prácticas que permita acceder al conocimiento acerca de la infección por SARSCoV-2 y la COVID-19, y su repercusión sobre los pacientes con enfermedades autoinmunes y reumáticas para esbozar una estrategia de trabajo y ofrecer recomendaciones para los reumatólogos y pacientes cubanos. Se realizó un estudio de revisión y actualización acerca de la asociación entre las enfermedades reumáticas y autoinmunes y la COVID-19. Se emplearon las palabras clave enfermedades reumáticas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, virus SARSCoV-2 y COVID-19. Se realizó una amplia búsqueda en MEDLINE y LILACS, y se revisaron más de 150 artículos, boletines de actualización de los sitios Web, páginas de salud de Cuba, resúmenes seleccionados por su calidad metodológica, revisiones y metaanálisis sobre el tema. A partir de la información recogida, se estableció una discusión y análisis considerando las principales experiencias internacionales, criterios de expertos, experiencias previas con otros virus en el Sistema de Salud de Cuba, con la participación de su red de científicos liderados por la Sociedad Cubana de Reumatología y su Grupo Nacional y el apoyo de la comunidad de reumatólogos.

**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, sobre todo entre los ancianos sobre los 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 contra el síndrome respiratorio agudo que causa peligro para la vida y cuyas medidas de control hasta ahora solo son de soporte.<sup>(1,2)</sup> Estudios epidemiológicos señalan que el epicentro de la pandemia estuvo ubicado, después de su inicio en China, en Europa, en particular en el norte de Italia que sufrió un duro golpe que impactó sobre los sistemas de salud hasta prácticamente su colapso y se produjeron millares de infectados y muertes.<sup>(2,3)</sup> Se calculan a nivel mundial más de 10 millones de personas contagiadas con el virus.<sup>(3)</sup>

Hoy día se ha desplazado el epicentro de la pandemia hacia las Américas. Cifras alarmantes destacan a los Estados Unidos de América con unos 2 737 600 contagiados y más de 128 471 muertes; le sigue Brasil con 1,3 millones de contagios y 57 659 muertes; Perú con 101 001 contagios; México 65 363 y Colombia con 52 439 como los países con mayor afectación.<sup>(3)</sup>

El Caribe cuenta con un mejor escenario en cuanto a cifras, muy alejadas de los punteros. Hasta finales del mes de junio, en Cuba se notificaron 2 340 casos de pacientes infectados por la COVID-19.<sup>(4)</sup>

Los pacientes con enfermedades comórbidas previas, cardiovasculares, respiratorias crónicas y diabetes se consideran de alto riesgo para desarrollar una forma grave de la COVID-19.<sup>(4)</sup>

Algunas drogas usadas en el tratamiento de pacientes reumáticos pudieran ser protectoras, pues pudieran actuar sobre los mediadores presentes en la tormenta de citocinas que manifiestan algunos de estos pacientes, y que en ocasiones resulta mortal. Se trata de anticuerpos anticitocinas como el inhibidor de interleucina-1 (IL-1), inhibidor del receptor de interleucina-1-(IL-1anakinra) o antiinterleucina-6 (IL-6) tocilizumab. Estas drogas están disponibles y han dado buenos resultados en el protocolo de atención a enfermedades autoinmunes y reumáticas.<sup>(5,6,7)</sup> También se ha sugerido que la gammaglobulina hiperinmune (IVIG), la cual se extrae del suero entre sujetos saludables, cuya eficacia se ha constatado en casos de síndrome de activación macrófagica y *shock*

séptico, puede transferir apoyo a la inmunidad desde sujetos sanos hacia aquellos con infecciones, como el caso de la COVID-19.<sup>(8,9,10)</sup>

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 alteraciones pulmonares graves como el síndrome de distrés 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 a la etapa de normalidad. Entre los diversos aspectos de la atención reumatológica diaria se ha recomendado *a priori* no suspender el tratamiento antirreumático de base, incluyendo las drogas inmunosupresoras para el control de dichas afecciones reumáticas. Aunque estos criterios se basan en las mejores y más actuales evidencias científicas, esta es solo una arista del cúmulo de problemas a considerar.

Las enfermedades autoinmunes y reumáticas constituyen un problema de salud global. A nivel mundial cerca del 5 % de la población desarrolla enfermedades autoinmunes, sobre todo mujeres (70 %), con un inicio entre los 16 y 55 años. La población afroamericana, hispánica y asiática tiene genéticamente un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad en esos pacientes.<sup>(11)</sup> La característica principal es la pérdida de tolerancia intracelular y extracelular a antígenos, lo que conduce a una profunda anormalidad de la respuesta inmunitaria con la formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpos que causan daño vascular y tisular.<sup>(12)</sup> Las infecciones virales afectan los tejidos por estimulación de las células dendríticas plasmocitoides, las cuales activan a su vez al sistema inmunitario innato vía TOLL-like receptors (TLR), lo cual resulta en la producción de citocinas por células inmunitarias, incluyendo interferón alfa tipo 1 (IFN-1).<sup>(12,13)</sup>

Las infecciones por virus, bacterias y parásitos en pacientes con enfermedades autoinmunes constituyen un reto para el clínico que trata de solucionar el dilema al que se enfrenta ante estas enfermedades. Como clínicos y reumatólogos en diversas ocasiones en nuestra práctica hemos atendido a pacientes que han sufrido graves complicaciones por afecciones como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolípido catastrófico, la artritis reumatoide (AR) y la vasculitis, como las enfermedades más frecuentes atendidas en las Unidades de Cuidados Intensivos, según nuestra experiencia. El dilema sustancial radica en tratar de diferenciar cuándo el paciente está infectado o manifiesta una liberación de citocinas inflamatorias por autorreactividad de los

mecanismos de respuesta inmunitaria. En la toma de estas decisiones a veces está en juego la vida del paciente.

Los procesos infecciosos causados por virus pueden ser diversos y variados, y están enmarcados en diferentes escenarios clínico-epidemiológicos. En la Región de las Américas, las arbovirosis son vivos ejemplos de epidemias que asolaron nuestras poblaciones y hoy resultan endémicas. El virus del Zika, de la familia Flaviviridae, se transmite por la picada del mosquito *Aedes aegypti*, contacto sexual y transfusiones de sangre.<sup>(14)</sup> Resulta conocido el cuadro clínico que desarrollan estos pacientes y las graves complicaciones como el síndrome de Guillain-Barré. El mosquito también puede transmitir chikungunya, fiebre amarilla y dengue.

La infección por el virus del dengue es un gran problema de salud en las Américas, cuyos mayores brotes de casos infectados ocurren en los periodos posteriores a las lluvias. Se ha señalado que el dengue determina la producción de autoanticuerpos en contra de las células endoteliales, plaquetas y moléculas de la coagulación con una anormal activación e inmunorrespuesta, por lo que causa manifestaciones clínicas graves como fiebre, proteinuria, efusión pericárdica y presencia de autoanticuerpos, entre otras.<sup>(15)</sup> La mortalidad que provoca 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 tener un alcance devastador e imprevisible.

El virus de Epstein-Barr se ha asociado con enfermedades como el LES, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide.<sup>(16)</sup> En el caso de pacientes con lupus, se ha pensado que este virus pudiera ser un activador policlonal de los linfocitos B, que tiene participación patogénica en la formación de autoanticuerpos y genera daño tisular en algunas enfermedades. Se ha informado que factores étnicos y raciales están involucrados en sus mecanismos patogénicos, niveles de actividad y daño, y se reconoce un riesgo más elevado de morbilidad y mortalidad en algunas etnias y minorías.<sup>(17,18)</sup>

De particular interés resulta el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que conduce a la infección por VIH y al SIDA. Esta infección viral con depleción de linfocitos T CD4+, con caída de la inmunidad celular por mimetismo molecular y afectación de células B, se puede asociar a varias enfermedades autoinmunes y reumáticas. El VIH es una de las pandemias más grandes que ha sufrido la humanidad y persiste aún en la contemporaneidad. También se asocia con una elevada morbilidad y mortalidad que representa un reto diagnóstico-terapéutico y coloca a los reumatólogos que atienden a estos pacientes en un complejo contexto.<sup>(19,20,21,22)</sup>

Al igual que en otros países, en Cuba se llevan a cabo estudios epidemiológico-clínico-terapéuticos desde prácticamente el inicio de la epidemia, por lo que se ha podido establecer la prevalencia de las enfermedades reumáticas en el contexto de la epidemia de VIH, la caracterización de las espondiloartropatías, el impacto de las drogas antirretrovirales de alta eficiencia y los nuevos trastornos metabólicos a que nos enfrentamos. Es de marcado interés que el VIH tenga una asociación infrecuente con enfermedades autoinmunes como el LES, y hasta el 2018 solo se habían informado 78 casos a nivel mundial.<sup>(23)</sup> Sin embargo, en el orden clínico ambos procesos morbosos comparten elementos del cuadro clínico, la presencia de autoanticuerpos y positividad de los test diagnósticos de infección VIH.<sup>(23)</sup> Se han reportado en la cohorte cubana tres pacientes VIH/LES,<sup>(22)</sup> 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 un grave síndrome respiratorio agudo (SARSCoV-2), cuyo crecimiento y expansión sobrepasó las capacidades de los sistemas de salud y causó 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.<sup>(24)</sup>

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 terapia inmunosupresora.<sup>(24,25)</sup>

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. En teoría, la COVID-19 pudiera ser causal de enfermedad o empeoramiento en los pacientes reumáticos una vez expuestos.

La interrelación entre la artritis reumatoide como importante enfermedad autoinmune y reumática, y las enfermedades infecciosas resulta muy compleja. Estos pacientes pueden tener una respuesta aberrante ante la colonización articular por microorganismos patógenos y producir una respuesta inflamatoria articular a la infección.

Sin embargo, pocos estudios han evaluado la relación potencial entre infecciones respiratorias de origen viral y el desarrollo de artritis reumatoide.<sup>(26)</sup> Un estudio informó acerca de parainfluenza y coronavirus en asociación con un número de casos con AR.<sup>(27,28,29)</sup> En otro estudio poblacional *Doran* y otros<sup>(30)</sup> compararon en grupos de 609 pacientes con o sin AR, y concluyeron que los pacientes con AR tenían un mayor riesgo de sufrir infecciones y hospitalizaciones.<sup>(30)</sup>

Luego del inicio de la pandemia, la atención reumatológica cayó entre 15-30 %, por lo cual pudiera verse afectada la continuidad del tratamiento medicamentoso. Esto puede causar un riesgo de atención subóptima y en el monitoreo de la toxicidad por drogas inmunosupresoras.<sup>(31)</sup>

Durante un tiempo de incertidumbre, las noticias falsas invadieron la realidad en cuanto al nuevo coronavirus. Por ello, los médicos especializados dedicaron espacios a divulgar la información científica y aconsejar a sus pacientes. Los reumatólogos tuvieron que brindar recomendaciones a los pacientes con afecciones reumáticas, por la doble condición de ser inmunocomprometidos y usar drogas con posibles efectos adversos, y cómo ello podría impactar en el contexto de la COVID-19.

En suma, los reumatólogos cubanos están preparados para enfrentar la atención de los pacientes aquejados por enfermedades autoinmunes y reumáticas, su cuidado y manejo terapéutico, así como para ofrecerles las orientaciones necesarias para evitar que puedan dañar su salud al asumir una conducta no responsable basados en falsas noticias e información pseudocientífica. Esa es una de sus metas, responsabilidades y deberes.

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

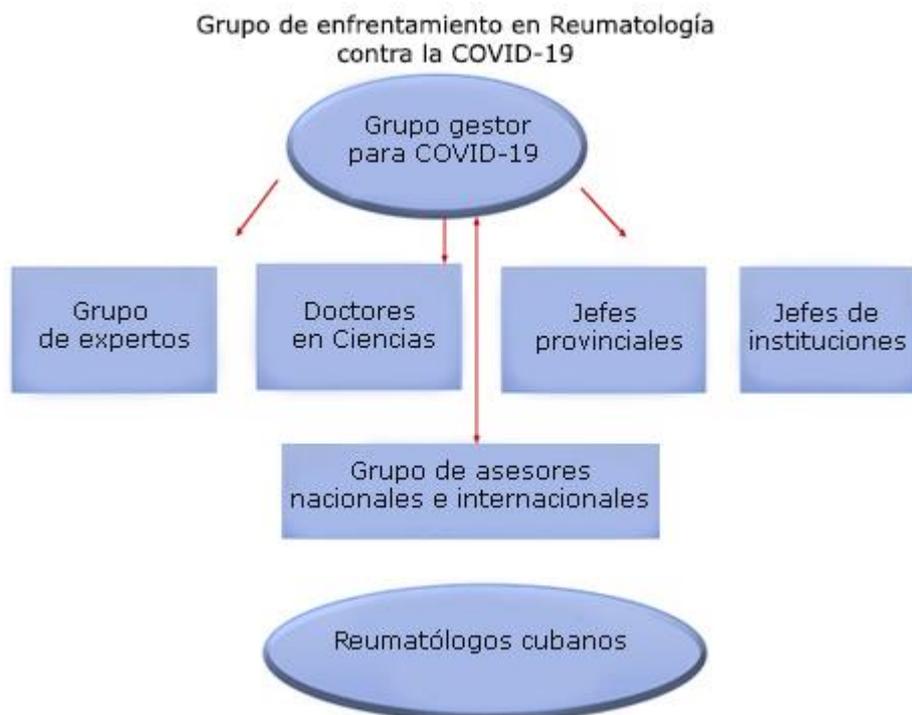
### **Problema científico**

Las enfermedades autoinmunes y reumáticas representan un gran problema de salud mundial y tienen una cambiante epidemiología. Diversos agentes patógenos incluyendo infecciones por virus, bacterias, hongos y parásitos, entre otros microorganismos, determinan una compleja patogenia y una florida sintomatología clínica, en muchas ocasiones grave y con peligro para la vida.

Las infecciones por virus pueden ser disparadores de los mecanismos inmunopatogénicos que obran en estas enfermedades. En el caso particular del SARSCoV-2 pueden causar la

liberación de una pléyade de citocinas que pueden provocar un daño tisular grave, sobre todo pulmonar, con peligro para la vida. A ese riesgo, se suma el uso de medicamentos inmunosupresores, algunos de los cuales se emplean en los protocolos para el tratamiento de las afecciones autoinmunes y también contra la infección viral y la COVID-19.

En la actualidad no contamos con 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 cómo pueden impactar entre los pacientes inmunodeprimidos por las afecciones reumáticas y las drogas usadas en su tratamiento. Por ello, es necesario juntar las mejores evidencias científicas nacionales a partir de epidemias previas con otros virus y las publicadas en los escenarios que han sido blanco de esta nueva epidemia COVID-19 para ofrecer 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 (Fig.).



**Fig.** - 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.

El propósito de este trabajo es elaborar 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 y la COVID-19, y su repercusión e impacto sobre los pacientes aquejados por enfermedades autoinmunes y reumáticas, esbozar una estrategia de trabajo y actuación al ofrecer recomendaciones para los médicos reumatólogos cubanos en su labor de atención médica, y a los pacientes a modo de orientación. Para ello, se tomaron las experiencias internacionales y la mayor evidencia científica publicada, así como las experiencias y logros nacionales atesorados ante situaciones similares de epidemias.

A partir de la información que se derive de esta investigación, estimular a que se realicen nuevas búsquedas de información, que se expresen nuevos criterios, nuevos análisis críticos con basamento científico, se manifiesten interrogantes y dudas, perspectivas de trabajo y atención para el contexto nacional, dirigidas al enriquecimiento del conocimiento temático y el mejoramiento de las conductas a seguir con los pacientes reumáticos en la epidemia de la 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, los cuales serán bienvenidos y considerados. Los mejores trabajos fundamentados serán 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 el manejo de pacientes reumáticos en el contexto de la epidemia y las medidas de enfrentamiento a la epidemia de 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. Se emplearon las palabras clave: *enfermedades reumáticas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, virus SARSCoV-2 y COVID-19*. Se realizó una amplia búsqueda de información por MEDLINE,<sup>a</sup> LILACS<sup>b</sup>. 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, así como revisiones y metaanálisis sobre el tema. A partir de la información recogida, se realizó 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 de Cuba 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, cuyos criterios, opiniones, experiencias iniciales y recomendaciones enriquecerán este trabajo. Siguiendo el método Delphi se llegará a una posición de postura o consenso nacional, que se convertirá a corto plazo en una herramienta de trabajo y orientación nacional para la toma de decisiones de salud en la especialidad de reumatología en el país en situaciones como esta y otras que pudieran surgir.

## **Resultados y discusión**

A partir del mes de marzo del 2020, en Cuba comenzó una incesante búsqueda del conocimiento que generaban los científicos del mundo relacionado con las características del nuevo Coronavirus y la COVID-19.<sup>(25,31)</sup> Las características clínicas de los eventos que se manifestaban en los pacientes hizo patente que tenían similitudes con lo que sucedía entre una serie de enfermos con afecciones autoinmunes y 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.<sup>(32,33)</sup> Desde ese momento, se ha tratado de recopilar los incipientes datos publicados sobre el tema, revisar los protocolos de actuación ante las enfermedades reumáticas y en otras epidemias que afectan el sistema respiratorio y causan síndromes de distrés respiratorio agudo severo y muerte (SDRA).

Uno de los dilemas fundamentales es el uso de esteroides entre los pacientes con enfermedades reumáticas, quienes suelen llevar este tratamiento 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 el control de la enfermedad reumática. Enfermedades como el LES, la polimiositis y la vasculitis en ocasiones requieren dosis elevadas de esteroides, lo que incrementa los

riesgos tanto de comorbilidades como de efectos adversos que aumentan el peligro para la vida o el desarrollo de procesos infecciosos sobre un terreno meiópráxico o susceptible.<sup>(33)</sup>

Algunos autores y grupos han ofrecido recomendaciones sobre el uso de esteroides durante la epidemia de COVID-19.<sup>(24,26,27)</sup> En general, los pacientes con afecciones reumáticas que consumen esteroides por indicaciones precisas podrán continuar el tratamiento con dichas drogas, ya que los autores refieren que no cuentan con evidencias que soporten su suspensión.

No obstante, resulta oportuno considerar las dosis, ya que los pacientes que consumen 20 mg de prednisona a diario o el equivalente por más de 14 días resultan vulnerables a infecciones que incluyen a la COVID-19,<sup>(34)</sup> aunque hay autores que señalan que hasta la fecha no existen largos estudios confirmatorios que comparen poblaciones de reumáticos afectados con la población general.<sup>(35)</sup> Nuestro criterio es que lo ideal sería tratar de disminuir paulatinamente la dosis administrada hasta la mínima expresión eficaz para minimizar los riesgos, teniendo en cuenta que no puede haber suspensiones o descensos bruscos por la posibilidad de desarrollar el síndrome de insuficiencia suprarrenal.

En los protocolos de atención a pacientes con afecciones reumáticas se incluyen a pacientes que precisan del uso de drogas antimaláricas como la cloroquina e hidroxicloroquina, que cuentan con potencialidad terapéutica contra algunas afecciones virales. Incluso, se acepta su uso en pacientes con infección por el VIH, y también se ha informado más recientemente su utilidad contra el Coronavirus.<sup>(8,24,27)</sup>

Asimismo, las drogas inmunosupresoras convencionales, e incluso las drogas biológicas, se están evaluando en relación con su utilización entre pacientes reumáticos en el contexto de la epidemia actual. Autoridades Federales de Salud Pública en Suiza,<sup>(34)</sup> entre otras del mundo, coinciden en que estos pacientes deben ser considerados como de alto riesgo ante la COVID-19.<sup>(36,37)</sup>

La mayoría de las publicaciones realizadas y observaciones de series de pacientes afectados por la COVID-19, incluso entre los que han sufrido decesos, han demostrado que las enfermedades comórbidas como la diabetes, la hipertensión arterial, las afecciones respiratorias y cardiovasculares subyacentes, y los pacientes geriátricos tienen un riesgo incrementado de sufrir una forma más grave de COVID-19.<sup>(25,27,33)</sup>

Los autores del presente trabajo consideran 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 el tratamiento de los pacientes atendidos solo en el contexto de

riesgo epidémico sin estar expuestos, 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 por Coronavirus. Estos son quienes necesitan medidas profilácticas extremas de atención y la asunción de conductas juiciosas para preservar la salud y minimizar los riesgos de adquirir la COVID-19.

Cambia un tanto el accionar para quienes ya están infectados por Coronavirus, pues sin echar a un lado las medidas señaladas, con ellos se trata de cumplir los protocolos de actuación epidemiológica y clínico-terapéutica bien diseñados, avalados y establecidos, porque lo que prima es la preservación de la vida ante las complicaciones respiratorias que se presenten.

La actuación en estas etapas y situaciones depende de las experiencias internacionales y las de cada país en particular, las características de su sistema de salud, las fortalezas y capacidades instaladas en la medicina, la industria farmacéutica y biotecnológica, 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 biotecnológicas de punta para el enfrentamiento a las complicaciones de la COVID-19.

En el orden internacional, se ha aprobado para su uso en pacientes con COVID-19 algunas drogas de administración común en el tratamiento de pacientes reumáticos con afectación grave, las cuales pudieran actuar sobre los mediadores presentes en la tormenta de citocinas que desarrollan algunos de estos pacientes, en ocasiones mortal. Los mediadores clave que se involucran son IL-1, IL-6, IL-18, IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$  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 citocinas 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 creado en Cuba y aprobado con buenos resultados en pacientes con artritis reumatoide.<sup>(38,39)</sup> 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- $\gamma$ , interleucina 6 (IL-6) y la producción de TNF- $\alpha$ .<sup>(38)</sup> El itolizumab hace diana in vivo en los CD6, por lo que pudiera

modular la respuesta inmunitaria y reducir así la activación y proliferación de células T y de la respuesta inflamatoria.

Varios de los reumatólogos cubanos fueron pioneros en este empeño desde la realización de los ensayos clínicos con esta droga, la etapa de concepción del protocolo y su aplicación en fase I, primero con material murino y posteriormente humanizado.<sup>(38,39)</sup>

Las pautas en cuanto a la conducta a seguir con el uso o no de estas drogas una vez que los pacientes se hayan expuesto al virus serán consideradas dentro de la estrategia de intervención, luego de acumular experiencias inmediatas en la etapa de recuperación de la COVID-19 y 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 autoinmunes y reumáticas directamente afectados por la COVID-19 hasta la fecha, aunque no descartamos que pudiera haber ocurrido en algún caso aislado.

Las primeras recomendaciones propuestas por reumatólogos de la Italian Society of Rheumatology para mejorar la actuación terapéutica y disminuir la posibilidad de infección entre los pacientes reumáticos orientaron no suspender o no discontinuar la terapia inmunosupresora; posición que nosotros subrayamos basados en las experiencias derivadas de otras epidemias con alguna similitud.<sup>(40,41)</sup>

Se aplica esa recomendación a menos que el paciente esté en activo y con la enfermedad COVID-19 confirmada.<sup>(42)</sup> La terapia inmunosupresora en pacientes reumáticos con COVID-19 se deberá pausar 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 de COVID-19. Vale destacar que los que suscriben las Guías EULAR asumen posiciones similares y también apoyan este concepto junto a otras medidas farmacológicas preventivas, pues si se mantienen las enfermedades reumáticas en remisión, se previene el daño y las infecciones.<sup>(43)</sup> No existen en Cuba muchos pacientes en tratamiento con modificadores inmunitarios como las JAK inhibitorias, en tanto la literatura refiere que estas pudieran tener efectos beneficiosos en casos graves de COVID-19, mas nosotros no contamos con experiencias nacionales y de la literatura revisada para apoyar o hacer recomendaciones con estos agentes.<sup>(43)</sup>

Durante la actual epidemia de la COVID-19, existen aspectos relacionados con la enfermedad que preocupan a los pacientes reumáticos y causan una especial ansiedad. De

manera particular, se inquietan por la posibilidad de reactivación de su enfermedad y el mantenimiento o no de las drogas que consumen como tratamiento. Estas dudas pudieran ser aclaradas a distancia por telemedicina, lo cual es una modalidad plausible que los autores recomiendan. Ellos concuerdan que entre las recomendaciones es fundamental no suspender las drogas que utilizan los pacientes para evitar crisis o brotes de la enfermedad, salvo criterio particular médico. Los pacientes que se infecten con la 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,<sup>(43)</sup> concuerdan en que los pacientes reumáticos deberían contar con el esquema de vacunación contra la influenza y neumococos actualizado.

Existen un grupo de medidas de higiene que se deben recomendar a los pacientes reumáticos en tiempos de COVID-19. Se sugiere que se debería implementar para ayudar a preservar la salud personal, de sus familiares y amigos el lavado de manos regularmente al menos durante 20 segundos usando jabón y agua, y secado de manos. Evitar tocarse la cara innecesariamente, y al toser y estornudar hacerlo cubriéndose las vías respiratorias con la flexura del codo, o usando papel desechable que se depositará inmediatamente en la basura.<sup>(7,31)</sup>

Se aconseja también el uso de mascarilla solo si el paciente tiene síntomas respiratorios; de lo contrario, no es necesario, aunque es útil para que otros no tosan en su cara. Sin embargo, los autores del presente trabajo discrepan con ese criterio, y consideran correcto el uso de máscara en las calles y sitios de aglomeración, debido a que puede proteger en gran medida al paciente de infectarse con el virus o de infectar a otros.

Otras medidas son el distanciamiento social, sobre todo de aquellos que están enfermos o tosen y estornudan. Esto comprende evitar darse las manos como saludo, quedarse en casa durante las fases que así se decreten y evitar las salidas innecesarias. Las personas con síntomas respiratorios deben abstenerse de acudir a lugares públicos y al trabajo. Evitar tomar el transporte público, las grandes agrupaciones y viajar a determinadas áreas geográficas innecesariamente. También se debe prestar atención a los consejos de salud pública.

Con el ánimo de informarse, el paciente deberá evaluar las fuentes que tengan seriedad y carácter científico, evitar falsas noticias u otras no intencionales pero infundadas que suelen difundirse en las redes sociales. En Cuba, existen diversas formas de información

corriente, eficaz, actualizada y veraz. Entre las vías de información corriente adecuadas a nivel nacional para los pacientes se hallan las siguientes:

- El Ministerio de Salud Pública de Cuba.
- Portal de Salud de Cuba Infomed: [www.sld.cu](http://www.sld.cu)
- Instituto de Radio y Televisión Cubana y la prensa plana.
- Fuentes internacionales científicas.
- Organización Mundial de la Salud: [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](#)
- National Rheumatoid Arthritis Society (NRAS): [Coronavirus: What we know so far](#)

En general, concordamos con las medidas enunciadas que pueden ser de carácter universal y aplicables a todos los países y sociedades del mundo. En Cuba, la prensa plana y los medios masivos de difusión 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.<sup>(3)</sup> Probablemente, pudiera debatirse el uso de las mascarillas solo en casos que presenten síntomas; pero está demostrado que su uso no solo es saludable para no diseminar el virus mediante la tos y el estornudo, sino también para evitar que las gotículas dispersas a modo de aerosol caigan en el rostro y las mucosas en las aglomeraciones de público.

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

La telemedicina es una alternativa a la falta de visitas a consultas por el distanciamiento social para minimizar la exposición. No obstante, existen evidencias limitadas que soporten el uso de telemedicina en el manejo de las afecciones reumáticas.<sup>(44)</sup> Un estudio controlado randomizado entre pacientes con artritis reumatoide en remisión y bajo nivel de

actividad, mostró un control similar entre la telemedicina y los cuidados convencionales.<sup>(32)</sup> Sin embargo, la mayoría de los datos para con respecto a la teleconsulta de pacientes afectados con artritis inflamatoria son insuficientes.

Nosotros consideramos como una ventana de oportunidad que se pudiese implementar esta modalidad de atención en tiempos complejos como el caso de pandemia. No obstante, esta modalidad, aunque no esté instituida como práctica, no resulta novedosa, pues comúnmente los médicos reumatólogos que cuidan de determinados grupos de pacientes, tanto en consultorios de la medicina social como del sector privado, han asumido tradicionalmente la evacuación de sus dudas y el ofrecimiento de orientaciones por la vía telefónica.<sup>(32)</sup> Los sujetos con afecciones reumáticas requieren de una consideración especial, ya que muchos de ellos tienen alto riesgo de infección por estar inmunocomprometidos debido a las terapias biológicas.<sup>(45)</sup> La comunidad internacional de reumatólogos creó la COVID-19 Global Rheumatology Alliance,<sup>(46)</sup> que ha desarrollado exitosamente un portal *online* de reporte de casos para que los investigadores del mundo publiquen su experiencia de casos de COVID y afecciones reumáticas. A pesar de estas iniciativas, aún no se conoce cuál es el denominador común de los reumáticos que adquirieron el Coronavirus, 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 la ciudad italiana de Lombardía el epicentro de la epidemia del SARSCoV-2 y la enfermedad COVID-19, donde hubo más de 33 000 pacientes confirmados y 1250 tuvieron que ingresar en la 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 general.<sup>(47,48,49,50)</sup>

Durante los brotes de diferentes especies de Coronavirus tales como el SARS and Middle East respiratory syndrome, no hubo una mortalidad incrementada en pacientes inmunodeprimidos por tratamiento anticáncer, rechazo a trasplantes o afecciones autoinmunes. El estudio poblacional incluyó 530 pacientes (372 mujeres y promedio de edad de 50,1 años) afectados por enfermedades reumáticas como artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis psoriásica, idiopática y sarcoidosis, entre otras. La mayor parte fueron tratados con drogas biológicas incluyendo bloqueadores de interleucina-1, IL-6 anti-TNF, abatacept e inhibidores de la Jak kinasa.<sup>(51)</sup>

Solo se hallaron 3 pacientes que desarrollaron la COVID-19. De acuerdo con lo reportado por *Monti* y otros,<sup>(45)</sup> estos datos sugieren una baja incidencia de pacientes reumáticos en tratamiento con biológicos infectados 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 y mascarillas desde el inicio de la epidemia. En Cuba, resulta elevado el nivel de instrucción cultural de la población, y no hay analfabetos. De manera que las medidas de aislamiento social, permanecer en casa, el lavado de manos, el uso de protectores y desinfectantes con hipoclorito y alcohol, y otras relacionadas con la prevención y salud divulgadas a diario en la prensa plana, radial y televisiva han calado hondo en más del 90 % de la población,<sup>(3)</sup> lo que se considera un margen negativo para las disciplinas sociales.

En los trabajos de *Favalli e Ingennoli*,<sup>(47)</sup> resultó de interés que reclutaron pacientes en edad pediátrica. Este grupo médico señala que tuvieron 54 casos pediátricos con afecciones reumáticas que no desarrollaron la COVID-19, a diferencia de lo que reportó el grupo de *Monti*.<sup>(45)</sup> También hallaron la tendencia a constatar una subserie de pacientes pediátricos con una forma menos agresiva de la enfermedad.

El grupo de trabajo del ACR,<sup>(51)</sup> 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 ello, reunieron a diez reumatólogos especialistas expertos y cuatro infectólogos, los cuales coleccionaron los elementos clínicos y las evidencias científicas en los reportes publicados, y procesaron mediante el método de construcción de consenso Delphi modificado los datos para decidir las futuras recomendaciones. Los especialistas votaron para el consenso que el riesgo para un mal desenlace de la infección parece estar relacionado primariamente con factores como la edad y las comorbilidades. Aconsejaron a los pacientes a mantener medidas preventivas de higiene, lavado de manos y distanciamiento social:

- Como parte de las decisiones compartidas acordaron médicos y pacientes reducir el número de encuentros en consultas para reducir el riesgo de contagio por potencial exposición al SARSCoV-2.
- Reducida frecuencia de asistencia al laboratorio para monitoreo por estudios, uso óptimo de teleconsultas e incremento de intervalos de medicación intravenosa:

- 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 de exposición a la infección, y los glucocorticoides no deberán ser suspendidos abruptamente.
  - Si se indican 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 los pacientes en ausencia de la infección por COVID-19 se incluyeron la hidroxicloroquina o cloroquina (HCQ/CQ), sulfasalazina (SSZ), methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), inmunosupresores (tacrolimus, ciclosporina, micofenolato mofetil, azatioprina), biológicos Janus kinase (JAK), inhibidores y drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs) que pueden ser continuadas. Pueden usarse en casos necesarios de arteritis de células gigantes los inhibidores de IL-6 (tocilizumab) y puede aplicarse el denosumab.
- En los 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 los antimaláricos en el tratamiento o mantener las dosis similares que tenían.
  - Si estuviera indicado, se puede utilizar el belimumab.
  - Las drogas antiinflamatorias no esteroideas deberán ser suspendidas en pacientes con síntomas respiratorios graves.

El tratamiento de los pacientes reumáticos de reciente diagnóstico o de una enfermedad reumática activa que no sufren de la infección por SARSCoV-2 estará orientado hacia el mantenimiento de la terapéutica con drogas antimaláricas, aunque 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 artritis reumatoide, las combinaciones de drogas antirreumáticas ofrecieron resultados positivos.<sup>(52)</sup>

En el caso del LES en América Latina, los pacientes resultan sometidos al consumo de diversas combinaciones de drogas tanto sintéticas como biológicos, para abarcar las

diferentes manifestaciones clínicas de estos pacientes. En años recientes un gran grupo de investigadores bajo la égida del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL),<sup>(53,54)</sup> ofreció información precisa y con evidencias científicas de procedimientos 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 a las adecuaciones pertinentes al manejo de lupus en el contexto de la pandemia SARSCoV-2 y COVID-19, teniendo en cuenta que las guías no fueron realizadas en particular para esta contingencia. En el caso de pacientes enfermos con la COVID-19, las drogas inmunosupresoras biológicas que no sean el inhibidor de la interleucina 6 y el inhibidor JAK Kinasa deberán ser suspendidas 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 COVID-19. El grupo de expertos tuvo incertidumbre en cuanto a si se deberá detener el uso de metotrexate y leflunomida en los casos expuestos a la COVID-19.

Otro tema que deberá ser atendidos en este contexto es cómo enfocar la atención a la terapia física y rehabilitación a los pacientes reumáticos. No resulta práctico, dado el aislamiento social en casa, continuar un tratamiento complementario a los procesos inflamatorios osteomioarticulares que implican desplazarse a diario kilómetros lejos de casa y en grupos de atención. Sin embargo, los autores de la presente investigación sí consideran imprescindible avanzar en el desarrollo y la ampliación de los servicios y programas de fisioterapia y rehabilitación respiratoria para minimizar el daño que pudiera aparecer por las secuelas respiratorias (fibrosis pulmonar) por el impacto de la infección viral a nivel pulmonar y cardiorrespiratorio después de la infección por COVID-19.

Este es un reto al cual probablemente nos debemos enfrentar. El recientemente creado Grupo Cubano de Enfrentamiento a esta enfermedad de la Sociedad y Grupo Nacional de Reumatología responderán positivamente a este desafío en esta complicada situación pandémica. El posible impacto en la docencia de posgrado para los residentes de reumatología también está en el foco de atención no solo 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

Este documento atesora una parte esencial de la información científica publicada por expertos, grupos, asociaciones y otros sobre la infección por SARSCoV-2 y la COVID-19. Se recogen las experiencias nacionales en situaciones de emergencias sanitarias previas e internacionales. Las recomendaciones fundamentales efectuadas se han discutido y han sido sometidas a críticas u observaciones en nuestro grupo de trabajo. No obstante, quedan muchos estudios que no se 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.

## Recomendaciones

A partir de esta amplia información de base, se deben generar nuevas búsquedas de información por parte de los expertos nacionales e internacionales, del Grupo de Trabajo de la Sociedad y 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.

## 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. Ministerio de Salud Pública. Boletín informativo sobre la COVID-19. La Habana: 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*. 2018 Jul [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](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];109:102-433. 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 Mar 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. 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](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](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. *J Clinical Rheumatology 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>.
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 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](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 Outbreak. Update 17 March 2020. EULAR Task Force [Acceso 02/05/2020]. Disponible en: [https://www.eular.org/eular\\_guidance\\_for\\_patients\\_covid19\\_outbreak.cfm](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. O'Dell JR. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Barcelona: Elsevier; 2017. p. 1187-212.
53. 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. *J Rheumatol.* 2019 [Acceso 14/03/2020];46(10):1299-1308. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/46/10/1299.abstract>
54. 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](https://ard.bmj.com/content/77/11/1549?etoc=&int_source=trendmd&int_medium=trendmd&int_campaign=trendmd)

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses

### 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.

<sup>a</sup>MEDLINE: Base de datos elaborada por la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) de los Estados Unidos que contiene referencias bibliográficas y resúmenes de más de 4000 revistas biomédicas publicadas en los Estados Unidos y en otros 70 países.

<sup>b</sup>LILACS (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud): LILACS es una base de datos cooperativa del Sistema BIREME, en Ciencias de la Salud. Contiene los reportes publicados en América Latina y el Caribe desde 1982.