

COVID-19 en pacientes con lupus eritematoso sistémico y mortalidad

COVID-19 and mortality in patients with systemic lupus erythematosus

NANCY VERÓNICA ALVA-ARROYO, NANCY HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, JOSÉ CARLOS GASCA-ALDAMA, IBZAN SALVADOR-IBARRA • SAN MIGUEL CHAPULTEPEC (MÉXICO)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2551>

Resumen

Desde diciembre de 2019 estalló en Wuhan, China, una nueva enfermedad causada por coronavirus 2019 (COVID-19), causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).

Algunos casos asocian al COVID-19 a trastornos autoinmunes, el papel de este virus en la autoinmunidad está poco dilucidada. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune. El baricitinib es una molécula inhibidora de quinasa de Janus (JAK) aprobada para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, recientemente utilizado para el manejo de la enfermedad grave por COVID-19.

Se trata de cuatro casos de LES con COVID-19, dos de las cuales ingresaron a la unidad de cuidados intensivos y fallecieron con antecedente de nefritis lúpica, los dos casos siguientes sobrevivieron. Aún se desconocen los factores de riesgo que incrementan la mortalidad en LES; sin embargo, se asoció nefritis lúpica con mortalidad en COVID-19. Se requieren más estudios para comprender el riesgo entre las enfermedades autoinmunes y COVID-19. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2551>).

Palabras clave: SARS-CoV-2, LES, baricitinib, mortalidad, esteroides.

Abstract

In december 2019, a new disease erupted in Wuhan, China, caused by coronavirus 2019 (COVID-19), which produces severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2).

Some cases associate COVID-19 with autoimmune disorders; the role of this virus in autoimmunity is poorly understood. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder. Baricitinib is a Janus kinase inhibitor (JAK) approved for the treatment of autoimmune and inflammatory disorders, recently used for treating severe COVID-19 disease.

We discuss four cases of SLE with COVID-19, two of whom were admitted to the intensive care unit and died, with a history of lupus nephritis; the following two cases survived. The risk factors which increase mortality in SLE are not yet known; however, lupus nephritis was associated with COVID-19 mortality. More studies are needed to understand the risk between autoimmune disorders and COVID-19. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2551>).

Keywords: SARS-CoV-2, SLE, baricitinib, mortality, steroids.

Dra. Nancy Verónica Alva-Arroyo: Hospital Ángeles Mocel; Dra. Nancy Hernández-Sánchez: Centro Médico ABC; Dr. José Carlos Gasca-Aldama: Hospital Star Médica Centro; Dr. Ibzán Salvador-Ibarra: Hospital Ángeles Mocel. San Miguel Chapultepec (México).

Correspondencia: Dra. Nancy Verónica Alva-Arroyo. San Miguel Chapultepec. (México).

E-Mail: nancy.alvaar@anahuac.mx

Recibido: 21/XII/2021 Aceptado: 03/II/2022

Introducción

Desde diciembre de 2019, una nueva enfermedad causada por coronavirus 2019 (COVID-19) estalló en Wuhan, China. Fue declarada oficialmente una pandemia por la Organización mundial de la salud (OMS) en marzo del 2020. Es causada por una cepa que se asocia al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y fue nombrado coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (1).

Se han publicado algunos informes de casos asociando coronavirus y trastornos autoinmunes, pero el papel de este virus en la autoinmunidad esta poco dilucidada (2, 3).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la pérdida de tolerancia de antígenos antinucleares y la producción de autoanticuerpos patógenos. Es una enfermedad compleja y puede afectar a varios órganos del cuerpo, piel, ojos, riñón, corazón, músculos y articulaciones. Algunos virus están implicados

en la etiología son virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus, parvovirus B19 y retrovirus pueden ser posibles desencadenantes.

Las reacciones inmunes contra los antígenos virales pueden volverse contra los autoantígenos conduciendo a la autoinmunidad (mimetismo molecular) (4).

Los pacientes con LES representan una población única considerando el riesgo de COVID-19. Se podría especular que el interferón de tipo I inherentemente elevado, característico de la mayoría de los pacientes con LES, confiere un efecto protector como defensa antiviral de primera línea (5).

El baricitinib es una molécula inhibidora de la quinasa de Janus (JAK) aprobada para el tratamiento de ciertos trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, ha sido recientemente utilizado para el manejo de la enfermedad grave por COVID-19 (6).

La artritis reumatoide (AR) fue la primera enfermedad que se benefició de las propiedades antiinflamatorias del baricitinib. Es un inhibidor de quinasa competitivo de adenosina trifosfato que selectivamente, inhibe fuertemente y de forma reversible las enzimas JAK1 y JAK2 (6).

El baricitinib previene la endocitosis viral, reduce el ensamblaje inhibiendo la proteína quinasa 1 asociada a la proteína 2 relacionada con el adaptador (AP2) y la proteína quinasa asociada a la ciclina G enzimas quinasas en células alveolares tipo 2. Ejerce efectos beneficiosos disminuyendo la respuesta inflamatoria exagerada (6).

Descripción de los casos

Caso 1

Femenino de 43 años, inmunización-COVID-19 por Cansino en mayo 2021. Antecedentes: hipertensión arterial sistémica (HAS) hace 10 años, tratamiento con losartán 50 mg/día, metoprolol 100 mg/día. LES desde los 20 años en tratamiento con cloroquina y prednisona hasta 2008. En 2010 se realizó biopsia de riñón con reporté nefritis lúpica clase III, recibió pulsos de ciclofosfamida hasta el 2012. En 2018 se inició rituximab dos aplicaciones, y en 2019 dos aplicaciones durante ese período presentó pioderma gangrenoso resolución farmacológica. Actualmente: micofenolato 2.5 g/día, cloroquina de 150 mg/día, prednisona 5 mg/día, en seguimiento por reumatología mensual. Control por parte del servicio de nefrología cada dos meses con aplicación de eritropoyetina 15 000 unidades semanales. Actualmente nefritis lúpica clasificada en estadio IV.

Inició el cinco de agosto 2021 con cefalea intensidad 4/10, evacuaciones diarreas Bristol 7, durante tres días, vómito en tres ocasiones, a las 48 h, presentó fiebre de 38.5°, saturación por pulsioximetría (SpO_2) 94% aire ambiente, se realizó reacción en cadena de polimerasa (PCR) COVID-19 siendo positiva, por antecedente de LES y fiebre ingresó a hospitalización. Posteriormente, con disnea, fiebre, taquicardia e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), intentando manejo con ventilación no invasiva sin respuesta, por lo que se decidió manejo avanzando de la vía aérea,

sedación-analgésia y relajación neuromuscular, SpO_2 88% con fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) 100%, en posición prono y medidas de protección alveolar. Hipotensión, manejo con norepinefrina y vasopresina al igual que anuria, inició terapia de reemplazo renal lenta continúa debida acidosis metabólica, anuria, por inestabilidad se decidió este tipo de terapia renal. Con inestabilidad respiratoria alcanzando índice de presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) 80 e hipotensión; enoxaparina 20 mg subcutánea (SC) inicial por trombocitopenia 45 000. Sin datos de sangrado, fiebre se cultivó agregando carbapenémico y linezolid, continuó con dexametasona 8 mg/día como manejo de SARS-CoV-2 sin mejoría. Posteriormente, de terapia lenta continua se cambió a convencional por ligera mejoría y suspendiendo posición prono, alcanzó PaO_2/FiO_2 180; enoxaparina a 40 mg/24 h, plaquetas 130 000. Sin embargo, presentó taquicardia súbita, hipotensión refractaria, SpO_2 80%, dímero D 20 177 ng/mL, así como asistolia, iniciando reanimación cardiopulmonar y no tuvo retorno a la circulación espontánea, declarando defunción.

Caso 2

Femenina de 55 años, con diagnóstico de LES desde hace 20 años, tratamiento con prednisona 10 mg/día, obesidad grado II; índice de masa corporal (IMC) 34 kg/m² e hipotiroidismo. Inició al octavo día de contagio, con dificultad respiratoria, SpO_2 80% índice de IROX 2.1, FR 34, taquicardia 130 latidos por minuto (lpm), fiebre 38.5°, PCR SARS-CoV2 positiva, tomografía de tórax CORADS 5, ingresó a UCI, recibiendo intubación orotraqueal, posición prono, ventilación mecánica, así como 4 mg baricitinib inicial y posteriormente 2 mg por sonda orogástrica por tres días más. Continuó con dosis de metilprednisolona 40 mg/día y posteriormente se cambió a prednisona 20 mg, reporte de cultivo orotraqueal *acinetobacter baumannii* sensible colistina y klebsiella BLEE (+) inició tratamiento. Se realizó traqueostomía por ventilación mecánica prolongada. Posterior a dosis con antibiótico presentó necrosis tubular aguda con falla renal como complicación, disfunción renal, respiratoria y defunción.

Caso 3

Femenina de 62 años con antecedente de AR diagnosticado en 2012, tratamiento con baricitinib 4 mg/24 h desde el 2018. LES diagnosticado en 2008 y tratado con prednisona 10 mg/24 h. Última exacerbación (afección cutánea y articular) en el 2017, que inició el 15 de febrero de 2021, con astenia, adinamia, fiebre de 38.3°, disgeusia, anosmia, dolor abdominal y en tres ocasiones con evacuaciones disminuidas en consistencia. Negó dificultad respiratoria, SpO_2 96%, PCR SARS-CoV-2 con resultado positivo. Inició tratamiento en domicilio por rehusar acudir a medio hospitalario: baricitinib 8 mg una dosis y continuó con baricitinib 4 mg/día, prednisona 10 mg/24 h. Paracetamol 750 mg/8 h. Enoxaparina 40 mg/SC/24 h, hioscina 1 tableta/8 h hasta remisión del dolor abdominal. Tomografía axial computariza-

da (TAC) reporte de CORADS 5, no dificultad respiratoria, manejo ambulatorio, con mejoría; el día 14, reumatología disminuyó dosis de baricitinib por distensión abdominal, y flatos, actualmente en rehabilitación física.

Caso 4

Femenina de 50 años. Antecedente: LES diagnóstico en el 2005, tratamiento con prednisona 10 mg/24 h, desde el 2007. Última exacerbación (afección articular) en el 2015, recibiendo tratamiento a base de azatioprina, antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Inició el 20 de mayo de 2021, con astenia, adinamia, fiebre de 38.5°, disgeusia, anosmia, dolor abdominal. Negó dificultad respiratoria, SpO₂ 91%, PCR SARS-CoV-2 positivo. Acudió al hospital, por fiebre, TAC simple de torác CORADS 5, ingreso a piso, posterior a 48 h (día 10 de contagio) con SpO₂ 84%, se colocó en posición prono despierta, puntas nasales de alto flujo, con IROX 5.4, respondedora, continuó 72 horas en esa posición SpO₂ 96%, disminución de flujo de

60 litros, posteriormente a mascarilla bolsa reservorio. En posición decúbito, SpO₂ 96% (día 16 de contagio), manejo intrahospitalario: enoxaparina 60 mg sc diario, paracetamol 1 gr/8 h, baricitinib inicial 8 mg/vía oral y 4 mg por 15 días (día 19 de contagio), puntas nasales a 2.5 litros saturando al 92-94%, cultivos negativos, egreso a domicilio con oxígeno nasal dos litros, prednisona 10 mg y rehabilitación física.

En las Tablas 1 y 2 se observan las características de los pacientes. Se siguieron las pautas CARE para reporte de casos.

Discusión

Nosotros presentamos cuatro casos, mujeres con diagnóstico de LES asociado a COVID-19, de las cuales dos desarrollaron SARS-CoV-2 con ingreso a UCI y fallecieron, en comparación, con una paciente en manejo ambulatorio y otra paciente con hospitalización, ambas sobrevivieron. Se requieren más estudios para comprender el riesgo diferencial entre las enfermedades reumáticas y el riesgo individual

Tabla 1. Características demográficas de la población.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	n=4
Edad, mediana (RIC)	49	55	62	50	54 (49-62)
Género, n %	F	F	F	F	
Femenino					4 (100%)
IMC, mediana (RIC)	26,4	34	21,2	27,4	27,2 (21,2-34)
Peso, mediana (RIC)	66	86	49	71	68 (49-86)
Talla, mediana (RIC)	1,58	1,59	1,52	1,61	1,57 (1,52-1,61)
Días de evolución, mediana (RIC)	18	8	14	8	12 (21,2-34)
Días de estancia, mediana (RIC)	18	28	0	14	15 (1-28)
Enoxaparina, mediana (RIC)	20	60	40	60	45 (20-60)
Ventilación mecánica, n %	si	si	No	No	2 (50)
CORADS, n %	5	5	5	5	5 (100%)
SOFA	11	9	0	2	5,50 (2-11)
APACHE II	29	29	0	8	16,5 (8-29)
Vacuna COVID 19, n (%)	Si (cansino)	Si (cansino)	No	No	
Si					2 (50%)
No					2 (50%)
Estancia en, n (%)					
UCI	1 (25)	1 (25)			2 (50%)
Piso de hospitalización			1 (25)		1 (25%)
Domicilio (ambulatorio)				1 (25)	1 (25%)
MORTALIDAD, n (%)					
UCI	1 (25)	1 (25)			2 (50%)
Piso de hospitalización					
Domicilio (ambulatorio)					

Abreviaturas: RIC (Rango intercuartil), IMC (Índice de masa corporal), UCI (unidad de cuidados intensivos), SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*-puntuación de la falla orgánica secuencial). APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*).

Tabla 2. Características bioquímicas.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	n=4
Leucocitos, mediana (RIC)	6,7	11,4	10,8	12,5	10.3 (6.7-12.5)
Procalcitonina	1,91	1,4	1	0,9	1.30 (0.90-1.91)
PCR	55,1	76	40	61	58 (40-76)
Creatinina, mediana (RIC)	2,71	1,04	0,6	1	1.33 (.60-2.71)
Hb	8,6	10,6	13,2	12,9	11.3 (8.6-13.2)
Plaquetas	116.000	180.000	214.000	190.000	17500 (116000-214000)
Neutrófilos, mediana (RIC)	6,1	10,1	8	10	2000 (6.1-8.0)
Linfocitos	300	500	600	950	587 (300-950)
Dímero D	20,177	3400	470	680	1142.5 (450-21.20)
Ferritina, mediana (RIC)	215	890	78	430	403 (78-890)
VSG	69	70	28	34	50.25 (20-78)
Baricitinib, mediana (RIC)	0	4	8	8	5 (2-8)
Esteroides, mediana (RIC)					24 (5-65)
Metilprednisolona		60			
Dexametasona	8				
Prednisona			20	10	
Prednisona, mediana (RIC)	5	10	20	10	10 (5-20)
Al ingreso (tx)					

Abreviaturas: RIC (rango intercuartil), tx (tratamiento), VSG (velocidad de sedimentación globular), PCR (proteína C Reactiva), Hb (hemoglobina).

asociado con el uso de las diversas clases de DMARD (medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), así como los efectos a largo plazo de COVID-19 en esta población (7).

Se ha descrito la aparición de episodios trombóticos venosos hasta en 31% de los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 (8).

En nuestro reporte, el primer caso elevó dímero D > 20 000 ng/mL a pesar de enoxaparina y el desenlace fue fatal, por lo tanto coincidimos que los pacientes con LES presentan episodios trombóticos venosos hasta en 31%, siendo críticamente enfermos (8). Dos de los 24 (8.3%) pacientes con LES y COVID-19 requirieron hospitalización y fueron posteriormente diagnosticados con eventos micro y macrotrombóticos, enfatizando la necesidad de un alto índice de sospecha para esta complicación, especialmente en el contexto de enfermedades reumáticas autoinmunes, incluido LES, así como la mortalidad de pacientes con LES y SDRA por COVID-19, la cual se elevaba a 100% (8); por lo que se debe llevar un control más estricto de los pacientes con LES y SARS-CoV-2 en UCI dirigido a metas de anticoagulación.

Se han identificado factores asociados con mayores probabilidades de hospitalización por COVID-19 en pacientes

con LES o AR, incluida la edad avanzada, presencia de comorbilidades, siendo la más significativa, la dosis de prednisona (≥ 10 mg/día) OR 2.05 (IC 95% 1.06-3.96) $p = 0.03$. No se encontró asociación entre el uso de AINES o antipalúdicos y hospitalización por COVID-19 (9).

Sin embargo, lo que aportan estos casos que coinciden con Rajalingham et al, quien encontró que la nefritis lúpica era el único factor predictor de COVID-19 grave a crítico de LES (10). Concordamos con lo anterior, debido a que el primer caso falleció con antecedente de nefritis lúpica, coincidiendo como factor de riesgo para mortalidad en UCI (10).

Los pacientes con enfermedades autoinmunes son vulnerables a las infecciones, debido a la inmunidad aberrante y también susceptibles por los tratamientos utilizados previamente.

Esta serie de casos no permite sacar conclusiones sobre la tasa de incidencia y la gravedad de COVID-19 en LES ya que el número de casos es una limitante; sin embargo, ofrece el curso de esta infección en pacientes con LES tratados con baricitinib y además allana el camino para un estudio observacional para identificar factores de riesgo asociados a una forma grave de COVID-19, que presenten comorbilidades como: enfermedad renal crónica y obesidad.

En esta serie de casos los pacientes con comorbilidades fueron hospitalizados y obtuvieron peor desenlace. Los casos previos son un ejemplo de la inmunidad afectada. Por ahora, son dianas terapéuticas complejas con un campo extenso para investigaciones a futuro, sumando la alta letalidad del paciente críticamente enfermo grave con comorbilidades preexistentes.

Conflictos de interés

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaramos no tenemos conflicto de interés.

Agradecimientos

A los familiares y pacientes que nos brindaron su información para continuar con la academia y generar conocimiento; así como a los autores por ayudar a la captura, recolección de datos, revisión del documento y búsqueda de la información.

Referencias

1. Liu Y, Amr H, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Current Opinion Rheumatol.* 2021; **33**(0): 133-162. DOI:10.1097/BOR.0000000000000776
2. Bozzalla Cassione E, Zanframundo G, Biglia A, Codullo V, Montecucco C, Cavagna L. COVID-19 infection in a northern-Italian cohort of systemic lupus erythematosus assessed by telemedicine. *Ann Rheum Dis.* 2020;**79**(3):1382-3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217717
3. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;**53**(5):38-42. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
4. Batool Z, Moeini T, Shayesthepour M. Systemic lupus erythematosus manifestation following COVID-19: a case report. 2021; **15**(29): 1-4. DOI: 10.1186/s13256-020-02582-8
5. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus.* 2013;**22**(12):1286-94. DOI: 10.1177/0961203313493032.
6. Favalli E, Biggioggero M, Maioli G, Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis.* 2020;**20**(9):1012-1013.
7. Hyrich K, Machado P. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nature Reviews Rheumatology.* 2020; **18**(1):1-2.
8. Fernandez R, Masson M, Kim M, Myers B, Haberman R, Castillo R, et al. Leveraging the United States Epicenter to Provide Insights on COVID 19 in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2020;**72**(12): 1917-1980. doi:10.1002/art.41450.
9. Gianfrancesco M, Hyrich K, Aldely S, Carmona L, Gosses L, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID 19 in people with rheumatic disease: data from the COVID 19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Clinical Science.* 2020;**1**(0):1-8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871
10. Rajalingham S, Yuan H, Shing Ch. COVID-19 in systemic lupus erythematosus: A pooled analysis and systematic review of case reports and series. 2021; **30**(12):1-6. doi.org/10.1177/09612033211045057

