



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Montevideo, Uruguay.

Noviembre de 2020.

Proyecto de investigación

“Estimación de prevalencia de SARS-CoV-2 en lúpicos tratados con Hidroxicloroquina. Hospital de Clínicas, Médica Uruguaya. 2020”.

Ciclo de Metodología Científica II - 2020

**Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas y
Mutualista Médica Uruguaya**

Tutores a cargo:

Prof. Adj. Medicina Interna Dr. Martín Yandían.

Asistente Clínica Médica Dra. Andrea Sánchez.

Grupo número 59.

Br. Nicolás Corbo

Br. Florencia Díaz

Br. Paola Menegazzi

Br. Lucia Rivero

Br. María Virginia Takessian

Br. Micaela Tregarthen

Índice de contenidos

Resumen.....	2
Introducción.....	4
Objetivo general y objetivos específicos.....	12
Metodología.....	13
Resultados.....	17
Discusión.....	23
Conclusiones.....	26
Limitaciones y perspectivas.....	27
Referencias bibliográficas.....	28
Agradecimientos.....	31
Anexos.....	32

Resumen

El siguiente trabajo corresponde a un estudio de tipo observacional, transversal, donde se incluyeron en total 37 pacientes pertenecientes a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas y 27 pacientes pertenecientes a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Mutualista Médica Uruguaya.

En ambos casos se utilizaron los mismos criterios de inclusión para las muestras; pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) sin actividad, definida por Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), recibiendo como tratamiento hidroxicloroquina (HCQ) regularmente. Recabando la información necesaria mediante llamados telefónicos y analizándola mediante el Software SPSS.

El objetivo principal fue estimar la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2 en esta muestra. Como objetivos secundarios, se planteó determinar la gravedad de las manifestaciones clínicas por esta infección, planteando que, a consecuencia del inmunocompromiso presente en los pacientes, los mismos podrían desarrollar formas más graves; sabiendo que la HCQ es la piedra angular del tratamiento en pacientes con LES y que la misma recientemente ha demostrado actividad antiviral in vitro, se planteó la posibilidad de que oficie de “fármaco protector” contra esta infección a las dosis recibidas en la muestra.

Los resultados arrojaron que, ninguno de los pacientes en los que se había realizado el test de Reacción en Cadena de la Polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) fue portador de SARS-CoV-2. Teniendo en cuenta otras variables, esto puede deberse a la baja incidencia global de casos positivos en Uruguay atribuyéndolo principalmente a las medidas sanitarias aplicadas por las autoridades nacionales de forma oportuna, junto con otros aspectos que se analizaron en este trabajo.

La variable que se planteó al inicio, “gravedad de manifestaciones clínicas de SARS-CoV-2”, no se tuvo en cuenta debido a la ausencia de casos positivos.

No se encontró evidencia concluyente sobre el posible efecto protector de la HCQ.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Hidroxicloroquina (HCQ).

Abstract

The following work corresponds to an observational cross-cutting study, which included a total of 37 patients belonging to the Systemic Autoimmune Diseases Unit from Hospital de Clínicas and 27 patients belonging to the Systemic Autoimmune Diseases Unit from Mutualista Médica Uruguaya. In both cases, the same inclusion criteria were used for the samples; patients with

non-activity-free Systemic Lupus Erythematosus (SLE), defined by Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), receiving hydroxychloroquine (HCQ) treatment regularly. Gathering the necessary information through phone calls and analyzing it using the SPSS Software. The main objective was to estimate the prevalence of SARS-CoV-2 infection in this sample.

As secondary objectives, it was proposed to determine the severity of clinical manifestations from this infection, creating that, as a result of the immunocommittione status present in patients, they could develop more serious forms; knowing that HCQ is the “cornerstone” of treatment in SLE patients and that it recently has demonstrated antiviral activity in vitro, the possibility of officiating "protective drug" against this infection at the doses received in the sample.

The results showed that, none of the patients in which the Polymerase Chain Reaction test had been performed with real-time reverse transcription (RT-PCR) was a carrier of SARS-CoV-2. Taking into account other variables, this may be due to the low overall incidence of positive cases in Uruguay mainly attributing it sanitary measures implemented by national authorities in a timely manner, along with other aspects discussed in this work.

The variable that was raised at the beginning, “severity of clinical manifestations of SARS-CoV-2”, was not taken into account due to the absence of positive cases.

No conclusive evidence was found on the possible protective effect of HCQ.

Key words: SARS-CoV-2, Systemic Autoimmune Disease (SAD), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Hydroxychloroquine (HCQ).

Introducción

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, se dio a conocer una nueva cepa de SARS-CoV-2, poniendo en alerta máxima a las instituciones de salud pública. Declarada el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como enfermedad pandémica.

Desde entonces el virus se ha propagado de forma masiva, a la fecha del 27 de octubre ha afectado a más de 43.800.000 individuos, siendo Estados Unidos, Italia y España los países que se vieron más afectados al inicio. América del Sur no es ajena a esta situación, actualmente Brasil es el tercer país con mayor número de casos activos y de fallecidos. En Uruguay se confirmó el primer caso el día 13 de marzo del 2020, a partir de ese momento se han detectado 2.916 casos a la fecha, con un total de 54 fallecidos, siendo 407 las personas que presentan infección en curso.

Por otra parte, se ha demostrado que la HCQ, fármaco antimalárico que oficia de inmunomodulador, posee efectos beneficiosos en el tratamiento del LES, de los cuales destacamos: control de la actividad lúpica, disminución de daño orgánico, descenso en la mortalidad, efecto protector sobre neoplasias, entre otros; produciendo escasos efectos adversos. Utilizándose como terapia de primera línea para esta enfermedad. Recientemente demostró además actividad antiviral in vitro frente al virus, pero aún no está comprobada su efectividad. Debido a que la evidencia que respalda su uso in vivo es limitada, se han puesto en marcha ensayos clínicos con el fin de comprobar o desmentir estas hipótesis.

Debido a la necesidad de contar con una vacuna eficaz, y en ausencia de un tratamiento etiológico efectivo, considerando la demostración in vitro del beneficio de la HCQ, nos resultó pertinente estimar la prevalencia de SARS-CoV-2 en pacientes portadores de LES, bajo tratamiento regular con HCQ.

En base a esta interrogante, nos cuestionamos la posibilidad de utilizar la HCQ como profilaxis para la infección por SARS-CoV-2, si tendría capacidad para disminuir la incidencia de casos graves y si puede constituir un factor protector significativo ante las presentaciones severas en aquellos pacientes portadores de LES bajo tratamiento con HCQ. Teniendo en cuenta que esta pandemia se ha considerado una emergencia sanitaria y que, a pesar de las medidas de aislamiento social implementadas en el mundo, continúa extendiéndose sin la existencia aún de un tratamiento definitivo y efectivo.

Lo anteriormente mencionado despierta un fuerte interés en la comunidad científica, debido a que la enfermedad por SARS-CoV-2 es una infección de reciente aparición, que ha dado lugar a la situación de pandemia actual y si bien en los últimos meses se han realizado un sin número de trabajos de revisión e investigación a nivel mundial, aún quedan muchas preguntas por responder.

Gracias a trabajos publicados anteriormente se entiende que, los coronavirus forman parte de una numerosa familia de virus, que pertenecen al orden Nidovirales, el cual comparten con otra familia Coronaviridae y a su vez, esta familia se divide en dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Dentro de los coronavirinae hay tres géneros, alfa, beta y gamma coronavirus. Dentro de los Beta se encuentra al nuevo coronavirus SARS-2. La estructura genómica de estos virus es compleja, presentando ARN de polaridad positiva, y envoltura. Se han realizado análisis de secuencia genómica de SARS-CoV-2 que demostró una identidad del 88% con dos coronavirus similares al SARS derivado de murciélagos, eso da la pauta de que los mamíferos son el vínculo más probable entre esta infección y los humanos.

Es un virus capaz de infectar humanos, se caracterizó inicialmente por generar en ellos síntomas de la esfera respiratoria, tales como, fiebre, odinofagia, tos y disnea. Pudiendo causar desde infecciones leves, no complicadas del tracto respiratorio superior, hasta neumonías graves, con insuficiencia orgánica múltiple y muerte. También se han reportado casos de hipotensión grave con shock, disfunción ventricular, tromboembolismo pulmonar bilateral, demostrando la gravedad con la que puede evolucionar en algunos individuos. En el transcurso del tiempo se han agregado otras manifestaciones extra respiratorias que incluyen: dolor osteoarticular, artralgias, mialgias, fatiga muscular, cefalea, y síntomas otorrinolaringológicos, pérdida del sentido del olfato y del gusto. Cabe destacar que se encuentran en continuo estudio las posibles afecciones cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinales, entre otras. Existiendo además un gran número de individuos que cursan la infección de forma asintomática, aumentando así la tasa de contagio debido a la falta de conocimiento de la propia infección, y por ende la falta de aislamiento social.

La transmisión se da de persona a persona a través de gotitas de Flügge que salen despedidas de la nariz o boca de la persona cursando la infección cuando la misma tose, estornuda o habla. La efectividad de la transmisión es un requisito para la propagación a gran escala de este virus emergente. Siendo la gravedad con la que se cursa la infección un factor indirecto importante para determinar la capacidad de transmisión y la capacidad del personal de salud para detectar pacientes enfermos, y así contener la situación de expansión exponencial del agente. Si

entonces, la transmisión es efectiva y se permite la propagación a gran escala este virus que en la mayoría de los casos representa una baja amenaza para la salud individual, pasaría a representar un gran riesgo a nivel poblacional, pudiendo generar colapso en los sistemas de salud y grandes pérdidas económicas a nivel mundial.

El periodo de incubación (tiempo desde la infección hasta el inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad) se ve influenciado por factores como, la dosis de infección del virus, la genética, la ruta de exposición, el estado inmunitario y la edad del paciente. La determinación de estos periodos en la aparición de un nuevo agente infeccioso es de gran importancia para poder establecer la duración del aislamiento social y el rastreo de los contactos. Varios estudios de investigación han llegado a la conclusión de que el mismo oscila entre los 2 y 12 días. Si la infección no causa una enfermedad grave o incluso es asintomática, como en la mayoría de los casos, probablemente estas personas no requieran asistencia en centros de atención médica, pero es de especial importancia y hay que hacer énfasis en que los mismos no se incorporen a la actividad laboral, no tengan contacto con personas asintomáticas, permanezcan en su domicilio, y no realicen viajes. Como se mencionó anteriormente existen pacientes que cursan la enfermedad en forma asintomática, por lo que identificar las cadenas de transmisión y el seguimiento epidemiológico de sus contactos es complejo ya que no se puede realizar vigilancia sintomática.

Es de suma importancia contar con información epidemiológica en cuanto a la transmisibilidad y patogenicidad del virus, para mantener la vigilancia sanitaria actuando en consecuencia con medidas de prevención a nivel Nacional e Internacional. Dentro de las intervenciones aplicadas en Salud Pública se han incluido: protocolos de higiene en todas las oficinas públicas, servicio telefónico 24 horas a cargo de personal especializado, cobertura a domicilio de los casos sospechosos, aplicaciones informáticas para usuarios, seguimiento intensivo de casos y contactos, aislamiento de pacientes que presenten síntomas y distanciamiento social. En algunas ciudades del mundo incluso se implementó una cuarentena obligatoria y toque de queda. A su vez, en los centros de salud se han implementado varias medidas para el control y la organización sistematizada de pacientes que consultan en emergencia por síntomas de la esfera respiratoria.

El triage es un sistema de selección y clasificación de pacientes basado en sus necesidades terapéuticas, permitiendo una buena gestión del riesgo clínico, optimizando así la seguridad y la atención. Es una herramienta de fácil y rápida aplicación, esencial para mantener al centro de salud trabajando de manera eficiente al clasificar los motivos de consulta en función de la

gravidad, permitiendo discernir entre aquellos que requieren atención inmediata de aquellos que pueden esperar sin riesgo por su evolución y tratamiento. En el marco de la pandemia, el triage cumple un rol fundamental ya que además de priorizar a los pacientes más graves, permite que se implementen medidas de control para infecciones en caso de sospecha, evitando así la posible diseminación. En Uruguay se han publicado protocolos COVID referentes a este modelo de atención, y nos pareció importante mencionar los puntos descritos a continuación.

El profesional a cargo de ponerse en contacto con el paciente, debe tomar también medidas de protección. Vistiendo sobretúnica, tapabocas quirúrgico y guantes de látex, manteniendo una distancia con el mismo mayor a un metro.

El triage como ya se mencionó tiene el objetivo de clasificar y es común la utilización de colores (verde, amarillo y rojo) para catalogar la urgencia y el riesgo de cada paciente.

Los catalogados como “verdes” son aquellos que no poseen comorbilidades ni forman parte de la población de riesgo, con ausencia además de: compromiso pulmonar, broncoespasmo, insuficiencia respiratoria, compromiso encefálico o compromiso hemodinámico. Su manejo es ambulatorio, informando al paciente sobre los signos de alarma para posible re consulta. No se realizan exámenes de laboratorio ni radiografía de tórax, el seguimiento es telefónico a las 24 horas, con posterior control médico a las 24-48 horas.

Los catalogados como “amarillos” presentan uno de los siguientes criterios: neumonía o broncoespasmo, sin la presencia de insuficiencia respiratoria grave (saturación de oxígeno mayor a 93% ventilando al aire y frecuencia respiratoria menor a 30 respiraciones por minuto). Además, son pacientes que presentan comorbilidades. El manejo en estos casos se basa en la internación u observación inicial en emergencia (sillones o camilla), realizando una radiografía de tórax junto con exámenes de laboratorio, controlando y monitorizando la saturación de oxígeno. Debe realizarse hisopado y el área donde se realiza debe estar contenida por mampara.

Los catalogados como “rojos” son pacientes con insuficiencia respiratoria, shock, compromiso encefálico, daño orgánico múltiple (DOM) o neumonía y los mismos deben ser internados en cuidados intensivos. En emergencia pasan directo al área de reanimación, si se estabiliza se deberá contar con una camilla de traslado. Debe realizarse hisopado.

El hisopado es el método diagnóstico, en el que se utilizan técnicas de test de RT-PCR para detectar este virus, teniendo una especificidad próxima al 100% y una sensibilidad variable dependiendo de la carga viral, y del lugar de toma de la muestra, siendo de un 75% la sensibilidad del hisopado nasofaríngeo y de un 45% la del hisopado orofaríngeo.

En lo que refiere a la transmisión desde el punto de vista molecular se sabe que, la unión del virus a un receptor expresado por las células del huésped es el primer paso de la infección viral, seguido por la fusión con la membrana celular. Se supone que las células epiteliales pulmonares son el objetivo principal del virus. Por ende, las transmisiones de SARS-CoV-2 se producen por la unión entre el dominio de unión al receptor del virus y el receptor celular, en este caso representado por la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2). De esta forma, este virus de tipo ARN se libera en el citoplasma de la célula del huésped. Así es como la maquinaria de traducción del ser humano es secuestrada para la traducción de poliproteínas y proteasas virales esenciales. Generando consecuencias generales en el huésped ya que los antígenos del SARS-CoV-2 se presentan a las células presentadoras de antígeno y pueden producir como respuesta un abundante número de citoquinas proinflamatorias que en algunos casos provocan una respuesta inflamatoria aumentada, desequilibrada y devastadora.

La explicación molecular de la transmisión ha abierto posibilidades de tratamientos específicos para esta enfermedad, como lo es la HCQ, ya que se demostró que la misma interfiere con glicosilación terminal de ACE2 influyendo negativamente en la unión del receptor del virus en la infección por SARS-CoV-2.

Dado que gran parte de la mortalidad en pacientes con LES se debe a infecciones, es fundamental contar con las herramientas necesarias tanto para prevenirlas como para tratarlas efectivamente (además de determinar precozmente el diagnóstico de LES e inicio de la medicación inmunomoduladora). En relación a la situación sanitaria antes descrita, los pacientes portadores de LES pueden ser considerados más vulnerables respecto a la población general por su estado de inmunosupresión, como consecuencia de la propia enfermedad y los tratamientos utilizados para controlarla.

El LES es una enfermedad crónica, autoinmune sistémica, de etiología desconocida, determinada por la producción de autoanticuerpos que generan daño a nivel de diversos órganos y tejidos (incluyendo compromiso de piel y mucosas, renal, osteoarticular), propician también un ambiente proinflamatorio o directamente interrumpen algunas funciones celulares. A esto se le suman factores genéticos y ambientales que también podrían estar implicados en la patogenia. Se sabe además que para su correcto diagnóstico se debe reunir datos clínicos y de laboratorio. Descartando siempre los diagnósticos diferenciales (que incluyen por supuesto a otras enfermedades de tipo autoinmune). Dentro de las pruebas de laboratorio, se destacan las serológicas, siendo los anticuerpos antinucleares (ANA) uno de los más utilizados. Cuenta con una sensibilidad de 90% y un resultado negativo prácticamente descarta el diagnóstico.

Afecta principalmente a mujeres en edad fértil, y tiene presentaciones muy heterogéneas (debido a la implicancia de diferentes agentes etiológicos y patogénicos), con actividad fluctuante a lo largo del tiempo, cursando en empujes y remisiones. Tener en cuenta estos puntos es de suma importancia ya que es necesaria una monitorización estándar y objetiva de estos pacientes, pesquisando presencia de síntomas generales y específicos de actividad con una correcta anamnesis, examen físico y controles analíticos. Pero existe una dificultad, la evaluación de la enfermedad por parte del médico tratante está sujeta a variabilidades intra y extra observador. Por esta razón para estandarizar y evaluar a los pacientes de forma más objetiva se han desarrollado instrumentos conocidos como “índices de actividad” que cuantifican el grado de actividad de la enfermedad, el daño acumulado y la calidad de vida del paciente. Dentro de los más conocidos y utilizados por el personal de salud se encuentra el “SLEDAI” que es un índice global, numérico y sencillo de utilizar.

Concomitantemente, para valorar el pronóstico se debe conocer el daño acumulado y para esto se utiliza el índice “SLICC” que evalúa el daño en 12 órganos debido a la propia enfermedad, por efectos secundarios de los tratamientos utilizados o por otras enfermedades intercurrentes. Se menciona estos índices porque son tomados en cuenta para dicha investigación, formando parte de los criterios de inclusión y exclusión.

El diagnóstico y tratamiento temprano es de suma importancia para poder evitar daños irreversibles y lograr la remisión. El mismo debe ser individualizado.

Además del tratamiento farmacológico es importante describir los cambios en el estilo de vida que actúan también en forma positiva en esta enfermedad, se recomienda: el abandono del hábito tabáquico, la realización de ejercicio físico, procurar una dieta baja en grasas saturadas y rica en ácidos grasos omega 3, medidas de fotoprotección diaria, apoyo psicológico e incentivar siempre mantener el carnet de vacunación vigente.

Los antipalúdicos son esenciales dentro del tratamiento farmacológico y todos los pacientes con LES deberían recibirlos (salvo que existan contraindicaciones).

Se utilizan dentro de estos la quinacrina, la cloroquina y la HCQ. Esta última es el antipalúdico de elección por contar con un mejor perfil de tolerancia. Por esto nos cuestionamos, cuál es la prevalencia de SARS-CoV-2 en pacientes con LES bajo tratamiento con HCQ, si la misma puede representar un “efecto protector” en los pacientes que la reciben crónicamente, o si incide de igual forma que en el resto de la población libre de tratamiento. Para esto se utilizó una muestra con un N total de 64 pacientes y a través de entrevistas telefónicas se hará una recolección de datos con el objetivo de identificar si existe o no relación entre la infección, el LES y el tratamiento con HCQ.

Artículos publicados recientemente, informan que se desconoce si la aparición de SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades autoinmunes se manifiesta de forma específica o son más propensos a evolucionar a formas graves de la enfermedad.

Se han realizado entonces, una serie de estudios intentando demostrar esta asociación y se sabe que la HCQ presenta actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, aunque los ensayos en humanos han proporcionado evidencia poco concluyente.

Particularmente en un reciente estudio realizado en pacientes portadores de LES (Hydroxychloroquine in Patients with Rheumatic Disease Complicated by COVID-19: Clarifying Target Exposures and the Need for Clinical Trials), se constató que la concentración de HCQ en suero es menor a la necesaria para combatir el virus *in vitro*. Es sabido también, que la concentración de este fármaco cuando es de uso habitual y prolongado puede ser mayor en algunos otros tejidos como los pulmones, lo cual arroja nuevas interrogantes y cuestiona el supuesto rol protector. A esto se suma el riesgo que representa este tratamiento a dosis superiores a las indicadas para el control de la actividad lúpica, incluyendo cardiotoxicidad y aumento de riesgo de muerte por arritmias, por lo que se desestima el uso de dosis más altas de HCQ para prevención o tratamiento de pacientes portadores de LES.

Otros artículos que mencionan el uso de la HCQ; (Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus *in vitro*) hacen referencia a que la misma se ha informado como un posible fármaco antiviral de amplio espectro, se ha estudiado que tiene la capacidad de bloquear la infección del virus al aumentar el pH endosomal que se necesita para la fusión virus/célula e interferir con la glucosilación de los receptores celulares de SARS-CoV-2. Este estudio demostró que la HCQ funcionaba en la entrada y en las etapas posteriores a la entrada de la infección en células Vero E6, comprobando además la capacidad moduladora, lo que plantea sería realmente beneficioso en una posible aplicación *in vivo*.

Cabe destacar que la HCQ es un fármaco inmunomodulador relativamente seguro con efectos secundarios gastrointestinales, además de prurito y cambios dermatológicos. Los más graves son poco frecuentes, e incluyen retinopatía irreversible, cardiotoxicidad y neuromiopatía de los músculos proximales. Los mismos pueden prevenirse calculando la dosis a utilizar en relación al peso corporal, reduciendo la misma después de 5 años de uso y además con controles rutinarios oftalmológicos. La cardiotoxicidad puede generar el síndrome de prolongación del QT. La sobredosis con HCQ es rara.

El efecto de la HCQ en el sistema inmune está claramente establecido, posee efectos antiinflamatorios como: la interferencia con la acidificación lisosomal y presentación de

antígenos, inhibición del receptor tipo Toll, inhibición de los receptores de células T y B, disminución de la producción de citoquinas por macrófagos, entre otras. Siendo efectiva en la cascada de señalización de la respuesta inflamatoria al inhibir de forma efectiva las citoquinas inflamatorias, disminuye el daño endotelial y la inflamación tisular.

Esta inhibición es relevante y resulta de interés ya que se ha demostrado a lo largo de los años que algunos virus aumentan la expresión de IL-1, IL-6 y TNF-alfa in vitro. Poniendo especial enfoque por parte de la ciencia en la efectividad de la HCQ para el tratamiento de las infecciones virales. Aunque el papel de las citocinas inflamatorias dentro de las enfermedades virales aún no se conoce en su totalidad.

En lo que respecta a el efecto antiviral (como se mencionó anteriormente citando investigaciones científicas) inhiben la entrada viral a la célula cuando la endocitosis depende del pH, inhibe las glicosiltransferasas, las modificaciones virales postraduccionales y la replicación de algunas familias virales.

En suma, es el fármaco de elección en él LES porque disminuye la actividad de la enfermedad y daño orgánico irreversible, disminuye el riesgo de trombosis arteriales y venosas, disminuye el riesgo de síndrome metabólico y el de contraer infecciones graves, además aumentan la supervivencia y este efecto es aún más marcado cuanto mayor sea el tiempo en el que el paciente lo reciba.

En base a todos estos argumentos se comenzó a plantear las hipótesis que hacen referencia a que la HCQ podría ser útil en el tratamiento del SARS-CoV-2 (debido a que la endocitosis podía estar involucrada en la entrada viral y se generaría además una respuesta inmune importante que causaría empeoramiento clínico).

Esta hipótesis fue confirmada en estudios posteriores realizados in vitro y al parecer una solución de tratamiento bastante esperanzadora. Se comenzó a realizarse ensayos clínicos para investigar más a fondo el efecto de la HCQ sobre esta infección.

Objetivo General

1) Estimar la prevalencia de SARS-CoV-2 en pacientes con LES que se encuentran en tratamiento con HCQ de forma regular, en ausencia de actividad por SLEDAI, pertenecientes a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes, en el Hospital de Clínicas y en la Médica Uruguaya, de la ciudad de Montevideo-Uruguay.

Objetivos Específicos

- 1) Determinar la gravedad de las manifestaciones clínicas de SARS-CoV-2 en los pacientes de la muestra estudiada que se encuentran en tratamiento con HCQ de forma regular.
- 2) Estudiar el posible efecto protector de la HCQ sobre la infección por SARS-CoV-2 a las dosis regulares diarias recibidas por los pacientes.
- 3) Conocer el tiempo de tratamiento y la dosis recibida de HCQ por los pacientes y eventuales beneficios en la infección.
- 4) Analizar los motivos de la realización del test RT-PCR.

Metodología

Estudio observacional, descriptivo, transversal (de prevalencia).

Diseño general: A partir de los registros de pacientes con los que cuenta la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas y la Mutualista Médica Uruguay (MUCAM/IAMC) se seleccionó un grupo de pacientes portadores de LES, a los mismos se les realizó una entrevista telefónica, con previo consentimiento informado, registrando el cumplimiento del tratamiento regular con HCQ, su dosis, y el resultado del test RT-PCR para SARS-CoV-2 en aquellos pacientes en los que fue realizado.

Los datos recabados fueron incorporados en una máscara de captura de datos en el programa Excel, conformando una tabla con las variables incluidas.

Para el análisis de los mismos se utilizó el Software SPSS17.0 (Statistical Package for Social Sciences), el mismo fue utilizado para análisis estadísticos descriptivos (cálculo de medias, frecuencias relativas, entre otros) así como para el análisis bivariado, la realización de tablas y gráficas. Para la comparación de medias se utilizó el test de t Student previo estudio de normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, en los casos en que no se cumplía con normalidad se utilizó test no paramétrico para comparación de medias, test de Mann-Whitney. Se utilizó un valor de significancia de 5% (alfa de 0,05) en todos los casos.

Definición operacional de las variables:

1) - Nombre: Institución a la que pertenece la muestra.

- Definición conceptual: Institución a la que están asociados los pacientes incluidos.

- Variable operacional: Institución a la que pertenece la muestra.

- Tipo de variable: Cualitativa escala nominal.

- Conjunto de valores: 1 y 2. Siendo 1 Hospital de Clínicas, y 2 MUCAM.

2) - Nombre: Sexo.

- Definición conceptual: Sexo de los pacientes incluidos.

- Variable operacional: Sexo.

- Tipo de variable: Cualitativa escala nominal.

- Conjunto de valores: 1 y 2. Siendo 1 sexo femenino, y 2 sexo masculino.

3) - Nombre: Diagnóstico de LES antes y después del año 2010.

- Definición conceptual: Pacientes que fueron diagnosticados de LES previo al año 2010 y posterior al año 2010.

- Variable operacional: Diagnóstico de LES antes y después del año 2010.

- Tipo de variable: Cualitativa.

- Conjunto de valores: 1 y 0. Siendo 0 diagnóstico previo al 2010, y 1 diagnóstico posterior al 2010.
- 4) - Nombre: Año de inicio de tratamiento con HCQ.
- Definición conceptual: Número de años transcurridos entre el inicio del tratamiento con HCQ hasta el momento del estudio.
 - Variable operacional: Se realiza el cálculo a partir de la fecha de inicio que refiere el paciente al momento del llamado telefónico.
 - Tipo de variable: Cuantitativa de razón.
 - Conjunto de valores: Todos los números reales.
- 5) - Nombre: Dosis en mg/día de HCQ
- Definición conceptual: Número en mg de HCQ recibidos diariamente de forma regular.
 - Variable operacional: Se toman en cuenta las dosis habitualmente indicadas en el LES.
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua.
 - Conjunto de valores: Todos los números reales.
- 6) - Nombre: Años entre el diagnóstico de LES y el inicio del tratamiento con HCQ antes y después del año 2010.
- Definición conceptual: Tiempo en años transcurridos entre el diagnóstico de LES y el inicio de tratamiento con HCQ antes y después del año 2010.
 - Variable operacional: Se realiza el cálculo a partir de la fecha del diagnóstico de LES y el inicio del tratamiento con HCQ antes y después del año 2010.
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua.
 - Conjunto de valores: Todos los números reales.
- 7) - Nombre: Test RT-PCR realizado.
- Definición conceptual: Hisopado como método diagnóstico, en el que se utilizan técnicas de test RT-PCR para detectar este virus.
 - Variable operacional: Test RT-PCR realizado.
 - Tipo de variable: Cualitativa escala nominal.
 - Conjunto de valores: 1 y 0. Siendo 0 Test RT-PCR no realizado, y 1 Test RT-PCR realizado.
- 8) - Nombre: Test RT-PCR positivo.
- Definición conceptual: Hisopado como método diagnóstico, en el que se utilizan técnicas de RT-PCR con resultado positivo.
 - Variable operacional: Test RT-PCR positivo.
 - Tipo de variable: Cualitativa escala nominal dicotómica.
 - Conjunto de valores: 0 y 1. Siendo 0 RT-PCR negativo, y 1 RT-PCR positivo.

9) - Nombre: Diferencia de años entre el diagnóstico de LES y el inicio del tratamiento con HCQ, respecto a ambas instituciones.

- Definición conceptual: Tiempo en años transcurridos entre el diagnóstico de LES y el inicio del tratamiento con HCQ respecto a ambas instituciones.

- Variable operacional: Diferencia de años entre el diagnóstico de LES y el inicio del tratamiento con HCQ, respecto a ambas instituciones.

- Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Conjunto de valores: Todos los números reales.

Universo de estudio: Pacientes portadores de LES por Criterios de SLICC sin actividad por su enfermedad de base, según SLEDAI, pertenecientes a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas y Médica Uruguaya.

Selección y tamaño muestral: Muestreo no probabilístico: Test positivo para SARS-CoV-2 en pacientes portadores de LES por Criterios de SLICC pertenecientes al Hospital de Clínicas y Mutualista Médica Uruguaya.

Cantidad de individuos en estudio: 64, de los cuales 37 pertenecen al Hospital de Clínicas y 27 a la Mutualista Médica Uruguaya.

- Criterios de inclusión: Pacientes portadores de LES sin actividad por SLEDAI que estén recibiendo HCQ de forma regular.

- Criterios de exclusión: Pacientes portadores de LES con actividad por SLEDAI que no estén recibiendo HCQ de forma regular. Pacientes portadores de LES con signos o síntomas de actividad.

Procedimiento para la recolección de datos: Encuesta telefónica, realizada por los investigadores.

- Presentación: Estudiantes cursando el último año de la carrera Doctor en Medicina, realizando una investigación sobre LES y COVID-19. ¿Desea participar del estudio mediante una encuesta telefónica?

- ¿En qué momento fue diagnosticado como portador de LES?

- ¿Cuándo inició el tratamiento con HCQ?

- ¿Lo cumple regularmente?

- ¿Ha tenido síntomas respiratorios?

- ¿Se ha realizado el test RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19?

- ¿Cuál fue el resultado?

- ¿Requirió ingreso hospitalario?

Instrumentos a utilizar: Teléfono, línea telefónica.

Métodos para control de calidad de la información: Consentimiento informado verbal.

Constancia de solicitud a registro de proyecto en el MSP: Fue ingresado el día 01/06/2020, bajo el n° 791311.

Intervalo temporal en el que se recabaron los datos:

El protocolo fue aprobado desde el Comité de Ética de cada institución; posteriormente se realizó la recolección de datos, desde el 15/7/2020 al 20/7/2020.

Resultados

De un total de 188 pacientes con diagnóstico de LES, 74 pertenecían a la Policlínica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Mutualista Médica Uruguaya y 114 pertenecían a la Policlínica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas. Luego de intentar la realización de la entrevista telefónica, se logró recabar información de un total de 114 pacientes lúpicos. En los restantes no se logró la misma; en 50 casos por no ser posible la comunicación telefónica, en 5 casos no se brindó el consentimiento informado para participar.

De los 114 pacientes a los cuales se le realizó la entrevista telefónica, sesenta y cuatro fueron los que cumplían con los criterios de inclusión y no poseían criterios de exclusión según el protocolo de investigación.

Población de estudio:

Se analizó 64 pacientes de los cuales 57,8 % (37/64) pertenecían al Hospital de Clínicas y 42,2% (27/64) a la Médica Uruguaya. Noventa y dos con dos por ciento (59/64) eran de sexo femenino, cabe destacar que el total de individuos de sexo masculino de la muestra correspondían al Hospital de Clínicas (5/37). (Tabla 1.)

<u>Tabla 1. Institución y sexo de la muestra.</u>							
N=64		MUCAM		HC		TOTAL	
		F abs	%	F abs	%	F abs	%
Sexo	Femenino	27	45,8	32	54,2	59	100
	Masculino	-	-	5	100,0	5	100
Total		27		37		64	

A continuación, se representaron las mismas variables a forma de gráfico tipo tarta con los respectivos porcentajes (Figura 1. y 2.)



En relación a los años de diagnóstico de LES, estos variaron desde 1940 a 2019.

Por otro lado, si se observa con respecto al año de inicio de la HCQ, se encontró que los mismos variaron desde el 1995 al 2019, siendo el 2012 el promedio de año de inicio ($sd= 6,0$). (Tabla 2.)

Tabla 2. Diagnóstico de LES y tratamiento con HCQ						
N=64	Media	Mediana	Moda	Desvío Estándar	Mínimo	Máximo
Año de inicio del tratamiento con HCQ	2012,0	2013,5	2018	6,0	1995	2019
Dosis de HCQ en mg/día	232,8	200,0	200,0	90,9	100	600
Tiempo en años desde el diagnóstico de LES al inicio de HCQ	4,0	-	-	10,6	-	70,0
Tiempo en años desde que reciben HCQ	8,0	6,5	2,0	5,9	1,0	25,0

Por otra parte, en lo que refiere al tiempo en años desde que los pacientes fueron diagnosticados con LES hasta el inicio del tratamiento con HCQ se demostró que la media fue de 4 años con un desvío estándar de 10,6 años. Si se compara la media de tiempo desde el diagnóstico al inicio

del tratamiento entre las instituciones no se encontró diferencias significativas, siendo la media para el Hospital de Clínicas de 4,5 años y para Medica Uruguaya de 3,3 años.

Si se evalúa el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la HCQ según año de diagnóstico de la enfermedad, se observa que en los últimos 10 años el tiempo de inicio fue significativamente menor comparado con los pacientes diagnosticados previamente al 2010 (Tabla 3.). De esta forma la media en años de inicio del tratamiento en el grupo diagnosticado desde el 2010 en adelante fue de 0,3 (sd= 0,8) mientras que en el grupo previo al 2010 fue de 7,4 (sd= 2,4). Se realizó valoración de normalidad mediante el test no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov siendo significativo, por lo que no se pudo realizar comparación de medias con test de t (falta de normalidad) por lo que se realizó el contraste utilizando test no paramétrico (test de Mann Whitney) valor-p 0,0011.

<u>Tabla 3. Diferencia en años entre diagnóstico de LES e inicio de HCQ, antes y después del año 2010</u>					
		N=64	Media en años del diagnóstico hasta comienzos con HCQ	Desvío estándar	Valor p
Diagnóstico de LES \geq al año 2010.	Si	31	0,3	0,8	0,00
	No	33	7,4	2,4	0,00

En cuanto a la dosis de HCQ, la media fue de 232,8 mg/día, siendo la mediana al igual que la moda de 200 mg/día. Las dosis de HCQ en mg/día variaron desde 100 a 600, cabe aclarar que solo en un caso se encontraba con tratamiento de 600 mg/día, del resto, cuatro coma siete por

ciento (3/64) utilizaban 100 mg/día de HCQ, setenta y ocho con uno por ciento (50/64) utilizaban 200 mg/día y 400 mg/día un 15,6% (10/64). (Tabla 4.)

<u>Tabla 4. Dosis de HCQ en mg/día.</u>				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Dosis (mg)	100	3,0	4,7	4,7
	200	50,0	78,1	82,8
	400	10,0	15,6	98,4
	600	1,0	1,6	100,0

En promedio los pacientes estudiados llevaban 8 años de tratamiento con HCQ con un mínimo de 1 año y un máximo de 25 años bajo tratamiento con HCQ (Tabla 2.)

Respecto al de test RT-PCR se encontró que sólo tres pacientes (3/64), el cuatro coma siete por ciento de la muestra se lo realizó. De los mismos, la totalidad fueron negativos y el motivo de su realización fue por requerimientos laborales, en ausencia de sintomatología de la esfera respiratoria. (Tabla 5.)

<u>Tabla 5. Test RT-PCR para detectar SARS-CoV-2 y resultado obtenido</u>		
	N=64	Porcentaje
Número de test realizados	3	4,7
Resultado positivo	-	0,0

Dado que se estimó una prevalencia de 0, no se pudieron presentar otros resultados tales como, gravedad de presentación de la infección, requerimiento de ingreso hospitalario, entre otros que se podría haber considerado pertinentes.

Discusión

Al día 23 de octubre del 2020 se han realizado 295.579 test para la detección de SARS-CoV-2 y se han registrado 2759 casos positivos en todo el territorio uruguayo. De este total, 2241 se recuperaron y 53 fallecieron.

Según estos registros un 0,079% de la población uruguaya se vio afectada. Comparando arbitrariamente con otros países, Estados Unidos tiene una prevalencia de 2,608%, Argentina 2,356%, y España 2,222%. Contemplando estas cifras, se observó una importante diferencia de casos entre Uruguay y otros territorios, esto probablemente se debió a la exitosa estrategia que tuvo Uruguay para contener la pandemia desde el inicio sin la necesidad de decretar cuarentena obligatoria. Entre las medidas aplicadas se destacan; suspensión de clases presenciales, aislamiento de personas infectadas, uso de barbijo obligatorio en lugares públicos, asistencia domiciliaria para la realización de hisopados, atención telefónica 24 horas al día, y la buena respuesta y adherencia de los habitantes a las mismas. Esto condujo a que la tasa de contagio se haya mantenido baja y nunca llegó a verse comprometido el sistema de salud.

Respecto a los resultados del presente estudio se puede adjudicar la nula prevalencia de SARS-CoV-2 a lo anteriormente mencionado.

En referencia a la prevalencia de la infección por SARS-CoV-2, un estudio realizado en Italia “COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series” observó una diferencia significativa, entre los pacientes portadores de EAS, en comparación con la población general, esto se adjudicó a la susceptibilidad de dichos pacientes y a su exposición a la asistencia médica requerida. También se encontró una mayor incidencia de infección, en el subgrupo de pacientes portadores de EAS sin tratamiento con HCQ, se estima que esta pudo desempeñar un papel protector contra las manifestaciones más graves. Recordando que este país fue uno de los que ha registrado más casos, en ese punto es donde radicarían las diferencias halladas en nuestro medio.

Por otra parte, actualmente no existen estudios que certifiquen la prevalencia a nivel mundial de infección por SARS-CoV-2 en pacientes lúpicos.

Estudios ampliamente reconocidos han comprobado que el uso de HCQ a dosis óptimas posee un efecto beneficioso para el tratamiento de LES, incluyendo la prevención de actividad de la enfermedad y sus consecuencias potencialmente graves tales como la nefritis lúpica. Según el artículo “Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine Therapy for Systemic Lupus Erythematosus Patients Depend on Administration Dose”, donde se comparó dos grupos de lúpicos, unos recibiendo la dosis habitual de HCQ y los segundos bajo dosis menores, se

observó que la HCQ es eficaz como tratamiento de mantenimiento. Produjo una disminución de la actividad de la enfermedad, incluso a dosis menores que la habitual (200 mg/día). Esta disminución sólo fue significativamente superior según el score SELINA SLEDAI 2011, en el grupo de pacientes que recibió la dosis habitual. También se ha encontrado efectos positivos en cuanto a la supervivencia global y la prevención de eventos trombóticos.

Si bien la HCQ estuvo en auge para el tratamiento de SARS-CoV-2 al inicio de la pandemia, luego de varias investigaciones no se encontraron datos que evidenciaran su eficacia tanto en pacientes portadores de LES, como en la población general.

En la muestra estudiada, con respecto a la diferencia entre el año de diagnóstico de LES y el inicio de tratamiento con HCQ, se pudo observar que luego de 2010 este inmunomodulador cobró más relevancia, ya que se comenzó a prescribir más tempranamente. Posiblemente se deba a que en los últimos años se realizó un mayor número de investigaciones sobre la eficacia e importancia de la HCQ como tratamiento en estos pacientes. Además, se conoce que en el año 1995 se fundó la Unidad de Enfermedades Autoinmunes en el Hospital de Clínicas Médica “C” lo que permitió realizar diagnósticos más tempranos y tratamientos más oportunos. Sumado a esto, la HCQ anteriormente se prescribía a los lúpicos con actividad leve, pero a la fecha, se recomienda para la mayoría de los pacientes con LES, independientemente de la severidad del curso.

Se pudo observar que en la muestra la dosis utilizada osciló entre los 100 y 600 mg diarios, se sabe que la dosis de HCQ no debe superar los 6,5 mg/kg/día, teniendo en cuenta que la probabilidad de provocar efectos adversos es dosis dependiente. Se destacan dentro de los mismos por la gravedad que implican alteraciones en la retina y el miocardio.

Se comprobó que la mayoría de los pacientes utilizan una dosis de 200 mg/día considerada la misma como óptima.

Hasta la fecha, no existe evidencia de un tratamiento eficaz contra el SARS-CoV-2. Luego de haberse desarrollado numerosos estudios clínicos con el propósito de evaluar las ventajas del uso de la HCQ como tratamiento, no se ha logrado comprobar su uso de forma profiláctica ni para el tratamiento de la infección ya instalada. Esto se debe a que las investigaciones realizadas hasta el momento han tenido errores de diseño, dado que presentaron un número insuficiente de pacientes, o bien corresponden a ensayos no controlados.

En la muestra, la prevalencia de infección por SARS-CoV-2 fue nula, se destaca que en ese momento se realizaba el hisopado nasofaríngeo a todo paciente con sintomatología respiratoria, contactos con el virus o viajes al exterior, excluyendo a los pacientes asintomáticos.

Conclusiones

Como conclusión más relevante del estudio se observó que la prevalencia de SARS-CoV-2 en la muestra fue 0. Considerando a los pacientes en los que fue realizado el test RT-PCR, cabe destacar que ninguno presentaba síntomas respiratorios y su resultado fue negativo en todos los casos. Por tanto, no fue posible estimar la gravedad de las manifestaciones clínicas de la infección. Tampoco fue factible valorar el efecto protector de la HCQ a dosis óptimas para el tratamiento de LES, contra SARS-CoV-2, por lo anteriormente mencionado.

Se demostró evidencia significativa, de que aquellos pacientes diagnosticados con LES en los últimos 10 años iniciaron su tratamiento con HCQ más precozmente, en comparación con los diagnosticados previo al año 2010.

Se observó que la dosis más frecuentemente utilizada fue de 200 mg/día, coincidente con las dosis óptimas empleadas para el tratamiento de LES.

Limitaciones y perspectivas

Como limitantes en el trabajo, se postuló que, para obtener mayor valor científico, se debería haber considerado un N mayor de pacientes con LES.

Por otra parte, al plantearse los objetivos, se desconocía si efectivamente la enfermedad podía cursar de forma asintomática, y por ende no se consideraba la posibilidad de realizar test RT-PCR en pacientes que no presentaran síntomas, aunque a la fecha se sabe que existe un gran porcentaje de asintomáticos, por lo tanto a futuro debe evaluarse la posibilidad de recabar este tipo de datos mediante la realización del hisopado nasofaríngeo a toda la muestra a estudiar.

Asimismo, se desconocía la evolución que podría llegar a presentar la infección en Uruguay.

Se plantea a futuro trabajos que valoren la incidencia de SARS-CoV-2 en pacientes lúpicos en Uruguay considerando el tratamiento con HCQ, así como otros factores de riesgo/protección como ser la actividad de la enfermedad, las afecciones del LES y los tratamientos inmunosupresores que recibe el paciente. Si bien la HCQ cada vez más se desestima como terapia para la infección por SARS-CoV-2, la población lúpica es una población vulnerable a infecciones, siendo esta una causa de muerte, por lo que la valoración del riesgo, así como factores de riesgo para la misma sería de gran ayuda para la tarea clínica diaria del médico.

Referencias Bibliográficas

1. Yazdany J, Kim AHJ. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2020 Oct 28];172(11):754–5. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1334>
2. Cairolí E, Espinosa G. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: How to use it waiting for conclusive scientific evidence. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(3):134–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.006>
3. Saiz Fernández Luis Carlos. Cloroquina e hidroxiclороquina como potenciales terapias frente al COVID-19. *Serv Navarro Salud* [Internet]. 2020;1–7. Available from: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_informe_cloroquina_hidroxiclороquina_05-06-2020.pdf
4. Nuevo coronavirus 2019 [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjwreT8BRDTARIsAJLI0KKTsqJMedaghyLZO4AGyjCCFzCzukp4HIPGCCy2KkNVJiuOfgdC0kaAvirEALw_wcB
5. Planes de contingencia de Uruguay frente a COVID-19 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/12-3-2020-planos-contingencia-uruguay-frente-covid-19>
6. Ministerio de Salud Pública [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/>
7. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine Therapy for Systemic Lupus Erythematosus Patients Depend on Administration Dose - PubMed [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32522920/>
8. COVID-19: A Worldwide, Zoonotic, Pandemic Outbreak - PubMed [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412918/>
9. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! Headache [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Oct 28];60(7):1415–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412101/>

10. Saiz Fernández Luis Carlos. Cloroquina e hidroxiclороquina como potenciales terapias frente al COVID-19. Serv Navarro Salud [Internet]. 2020;1–7. Available from: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/cochrane_navarra_informe_cloroquina_hidroxiclороquina_05-06-2020.pdf
11. Cheng C, Li C, Zhao T, Yue J, Yang F, Yan Y, et al. COVID-19 with rheumatic diseases: a report of 5 cases [Internet]. Vol. 39, *Clinical Rheumatology*. Springer; 2020 [cited 2020 Oct 28]. p. 2025–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406001/>
12. Askanase AD, Khalili L, Buyon JP. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2020 Oct 28];7(1):396. Available from: <https://www.>
13. Salzberger B, Glück T, Ehrenstein B. Successful containment of COVID-19: the WHO-Report on the COVID-19 outbreak in China [Internet]. Vol. 48, *Infection*. Springer; 2020 [cited 2020 Oct 28]. p. 151–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095462/>
14. Xie W, Wang Y, Zhang Z. Hydroxychloroquine reduces the risk of covid-19 in patients with rheumatic diseases: Myth or reality? [Internet]. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://ard.bmj.com/content/early/2020/05/23/annrheumdis-2020-217556>
15. Askanase AD, Khalili L, Buyon JP. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2020 Oct 28];7(1):396. Available from: <https://www.>
16. Balevic SJ, Hornik CP, Green TP, Clowse MEB, Gonzalez D, Maharaj AR, et al. Hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease complicated by COVID-19: Clarifying target exposures and the need for clinical trials. *J Rheumatol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Oct 28];47(9):1424–30. Available from: www.jrheum.org
17. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>

18. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 30, *Journal of Microbiology and Biotechnology*. Korean Society for Microbiology and Biotechnology; 2020 [cited 2020 Oct 28]. p. 313–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238757/>
19. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19 [Internet]. Vol. 12, *Viruses*. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32230900/>
20. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and covid-19 [Internet]. Vol. 96, *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2020 [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32295814/>
21. Yazdany J, Kim AHJ. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know [Internet]. Vol. 172, *Annals of internal medicine*. NLM (Medline); 2020 [cited 2020 Oct 28]. p. 754–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32232419/>
22. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, L'Andolina M, Tavoni A, Cecchetti R, et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2020 Oct 30];39(11):3195–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852623/>

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Ricardo Robaina por su ayuda voluntaria en todos los aspectos que fueron tratados en el presente trabajo.

Anexos

Tabla 1. Criterios “SLICC” 2019

Criteria	Definition
Antinuclear antibodies (ANA)	ANA at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test at least once. Testing by immunofluorescence on HEp-2 cells or a solid-phase ANA screening immunoassay with at least equivalent performance is highly recommended
Fever	Temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$
Leukopenia	White blood cell count $<4,000/\text{mm}^3$
Thrombocytopenia	Platelet count $<100,000/\text{mm}^3$
Autoimmune hemolysis	Evidence of hemolysis, such as reticulocytosis, low haptoglobin, elevated indirect bilirubin, elevated LDH, AND positive Coombs' (direct antiglobulin) test
Delirium	Characterized by 1) change in consciousness or level of arousal with reduced ability to focus, 2) symptom development over hours to <2 days, 3) symptom fluctuation throughout the day, 4) either 4a) acute/subacute change in cognition (e.g., memory deficit or disorientation), or 4b) change in behavior, mood, or affect (e.g., restlessness, reversal of sleep/wake cycle)
Psychosis	Characterized by 1) delusions and/or hallucinations without insight and 2) absence of delirium
Seizure	Primary generalized seizure or partial/focal seizure
Non-scarring alopecia	Non-scarring alopecia observed by a clinician†
Oral ulcers	Oral ulcers observed by a clinician†
Subacute cutaneous OR discoid lupus	Subacute cutaneous lupus erythematosus observed by a clinician:† Annular or papulosquamous (psoriasiform) cutaneous eruption, usually photodistributed If skin biopsy is performed, typical changes must be present (interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin noted). OR Discoid lupus erythematosus observed by a clinician:† Erythematous-violaceous cutaneous lesions with secondary changes of atrophic scarring, dyspigmentation, often follicular hyperkeratosis/plugging (scalp), leading to scarring alopecia on the scalp If skin biopsy is performed, typical changes must be present (interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular and/or perilappendageal lymphohistiocytic infiltrate. In the scalp, follicular keratin plugs may be seen. In longstanding lesions, mucin deposition may be noted)
Acute cutaneous lupus	Malar rash or generalized maculopapular rash observed by a clinician† If skin biopsy is performed, typical changes must be present (interface vacuolar dermatitis consisting of a perivascular lymphohistiocytic infiltrate, often with dermal mucin noted. Perivascular neutrophilic infiltrate may be present early in the course)
Pleural or pericardial effusion	Imaging evidence (such as ultrasound, x-ray, CT scan, MRI) of pleural or pericardial effusion, or both
Acute pericarditis	≥ 2 of 1) pericardial chest pain (typically sharp, worse with inspiration, improved by leaning forward), 2) pericardial rub, 3) EKG with new widespread ST elevation or PR depression, 4) new or worsened pericardial effusion on imaging (such as ultrasound, x-ray, CT scan, MRI)
Joint involvement	EITHER 1) synovitis involving 2 or more joints characterized by swelling or effusion OR 2) tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
Proteinuria >0.5 g/24 hours	Proteinuria >0.5 g/24 hours by 24-hour urine or equivalent spot urine protein-to-creatinine ratio
Class II or V lupus nephritis on renal biopsy according to ISN/RPS 2003 classification	Class II: Mesangial proliferative lupus nephritis: purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposit. A few isolated subepithelial or subendothelial deposits may be visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy Class V: Membranous lupus nephritis: global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations

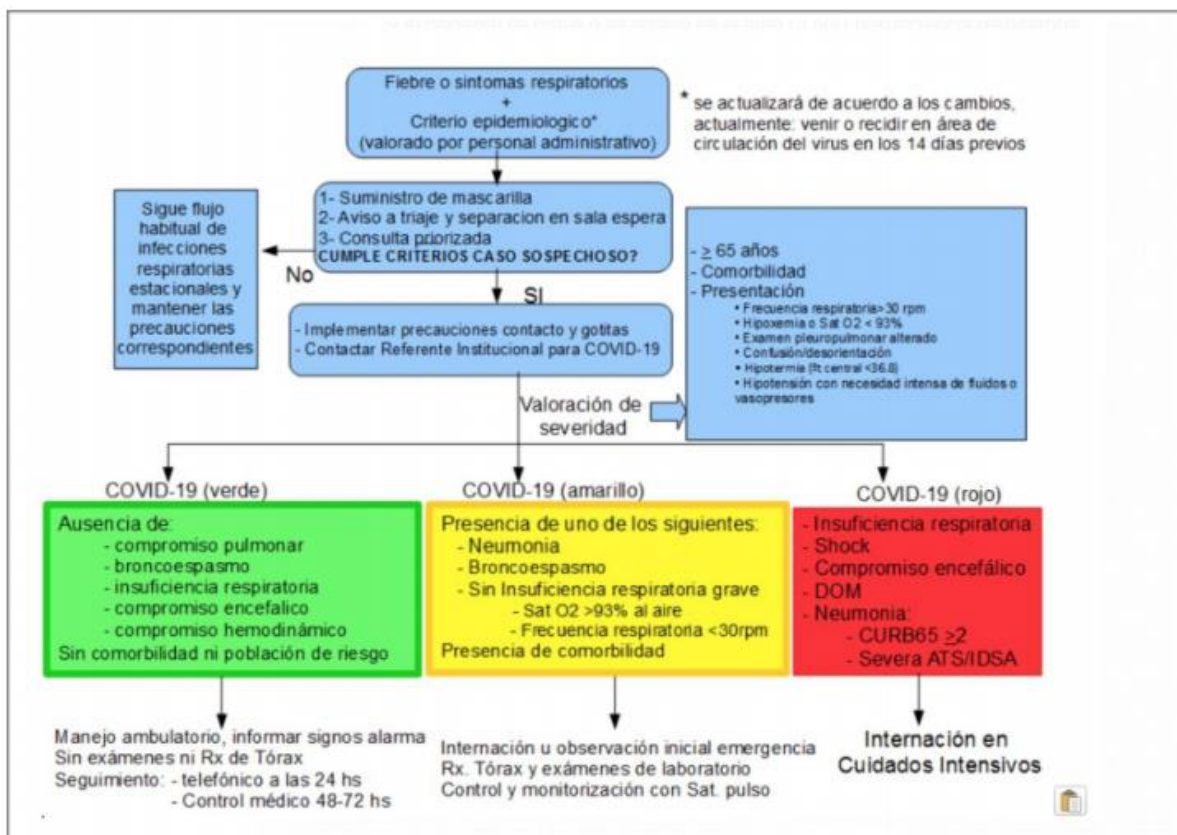
Table 1. (Cont'd)

Criteria	Definition
Class III or IV lupus nephritis on renal biopsy according to ISN/RPS 2003 classification	Class III: Focal lupus nephritis: active or inactive focal, segmental, or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations Class IV: Diffuse lupus nephritis: active or inactive diffuse, segmental, or global endocapillary or extracapillary glomerulonephritis involving ≥50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation
Positive antiphospholipid antibodies	Anticardiolipin antibodies (IgA, IgG, or IgM) at medium or high titer (>40 APL, GPL, or MPL, or >the 99th percentile) or positive anti-β ₂ GPI antibodies (IgA, IgG, or IgM) or positive lupus anticoagulant
Low C3 OR low C4	C3 OR C4 below the lower limit of normal
Low C3 AND low C4	Both C3 AND C4 below their lower limits of normal
Anti-dsDNA antibodies OR anti-Sm antibodies	Anti-dsDNA antibodies in an immunoassay with demonstrated ≥90% specificity for SLE against relevant disease controls OR anti-Sm antibodies

* SLE = systemic lupus erythematosus; LDH = lactate dehydrogenase; CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; EKG = electrocardiography; ISN = International Society of Nephrology; RPS = Renal Pathology Society; anti-β₂GPI = anti-β₂ glycoprotein I; anti-dsDNA = anti-double-stranded DNA.

† This may include physical examination or review of a photograph.

Algoritmo 1: Atención en emergencia según protocolo COVID-19 Hospital de Clínicas



Registro de datos

a)	b)	c)	d)	e)	f)	g)	h)	i)
2012	2013	Si	100	No	No	No	-	-
2006	2006	Si	100	No	No	No	-	-
1995	2019	Si	100	No	No	No	-	-
2002	2002	Si	200	No	No	No	-	-
1999	2006	Si	200	No	No	No	-	-
2007	2007	Si	200	No	No	No	-	-
2007	2007	Si	200	No	No	No	-	-
2007	2007	Si	200	No	No	No	-	-
2008	2008	Si	200	No	No	No	-	-
2005	2010	Si	200	No	No	No	-	-
2010	2010	Si	200	No	No	No	-	-
2010	2010	Si	200	No	Si	No	-	-
2010	2010	Si	200	No	No	No	-	-
2013	2013	Si	200	No	No	No	-	-
2013	2013	Si	200	No	No	No	-	-
2013	2013	Si	200	No	No	No	-	-

2011	2014	Si	200	No	No	No	-	-
1987	2015	Si	200	No	No	No	-	-
2015	2015	Si	200	No	No	No	-	-
2015	2015	Si	200	No	No	No	-	-
2015	2015	Si	200	No	No	Si	Negativo	No
2015	2015	Si	200	No	No	No	-	-
2006	2016	Si	200	No	No	No	-	-
2015	2016	Si	200	No	No	No	-	-
2016	2016	Si	200	No	No	No	-	-
2017	2017	Si	200	No	No	No	-	-
2018	2018	Si	200	No	No	No	-	-
2018	2018	Si	200	No	No	No	-	-
2018	2018	Si	200	No	No	No	-	-
2018	2018	Si	200	No	No	No	-	-
2018	2018	Si	200	No	No	No	-	-
2018	2018	Si	200	No	No	No	-	-
2006	2006	Si	200	No	No	No	-	-
2009	2009	Si	200	No	No	No	-	-

2016	2016	Si	200	No	No	No	-	-
1995	1995	Si	200	No	No	No	-	-
1997	2000	Si	200	No	No	No	-	-
1993	2002	Si	200	No	No	No	-	-
2002	2002	Si	200	No	No	No	-	-
1997	2003	Si	200	No	No	No	-	-
1999	2008	Si	200	No	No	No	-	-
2008	2008	Si	200	No	No	No	-	-
2016	2009	Si	200	No	No	No	-	-
2010	2010	Si	200	No	No	No	-	-
1994	2012	Si	200	No	No	No	-	-
2007	2013	Si	200	No	No	No	-	-
2005	2015	Si	200	No	No	No	-	-
2015	2015	Si	200	No	No	No	-	-
1990	2017	Si	200	No	No	No	-	-
2017	2017	Si	200	No	No	No	-	-
2017	2017	Si	200	No	No	No	-	-
2018	2018	Si	200	No	No	No	-	-

2018	2018	Si	200	No	No	No	-	-
2001	2001	Si	400	No	No	No	-	-
2001	2002	Si	400	No	No	No	-	-
2002	2002	Si	400	No	No	No	-	-
1940	2010	Si	400	No	No	No	-	-
2012	2014	Si	400	No	No	Si	Negativo	-
2016	2016	Si	400	No	No	No	-	-
2017	2017	Si	400	No	No	No	-	-
2019	2019	Si	400	No	No	No	-	-
2012	2012	Si	400	No	No	No	-	-
2018	2018	Si	400	No	No	No	-	-
2005	2019	Si	600	No	No	Si	Negativo	-

Referencia:

- a) Año de diagnóstico de LES
- b) Año de inicio de HCQ
- c) Cumplimiento regular (si/no)
- d) Dosis de HCQ (en mg/día)
- e) Síntomas de empuje de LES reciente (si/no)
- f) Síntomas respiratorios
- g) Test RT-PCR para detectar la infección realizado (si/no)
- h) Resultado del test RT-PCR (negativo/positivo)
- i) En caso de ser positivo en la anterior: requerimiento de ingreso hospitalario (si/no)