

## COVID-19 Y REUMATOLOGÍA: RETOS Y OPORTUNIDADES

Dr. Eduardo Cabello León<sup>abc</sup>

<sup>a</sup> Jefe del Servicio de Reumatología. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuen. EsSalud. Callao.

<sup>b</sup> Clínica Delgado. AUNA. Miraflores. Lima

<sup>c</sup> Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencia Aplicadas (UPC).

---

### Correspondencia

Eduardo Cabello León  
educabello@hotmail.com

---

COVID-19, la enfermedad ocasionada por el SARS-CoV2, inicia con manifestaciones de infección viral y puede evolucionar hacia una activación descontrolada del sistema inmune, en respuesta a la infección, “tormenta de citoquinas”, con liberación de IL-1, IL-6, IL-18 e IFN $\gamma$  entre otras, dando lugar a hiperinflamación y una constelación de manifestaciones que reflejan compromiso multiorgánico, con especial foco en pulmón, las cuales se atribuyen a una forma de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) (1–5)(6)

De la personas que desarrollan síntomas, un 40% tienen manifestaciones leves, 40% moderadas, aproximadamente un 15% desarrolla una enfermedad severa que requiere hospitalización, oxigenoterapia y un 5% puede presentar una enfermedad crítica que requiere atención en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Ocurren cuadros similares a sepsis, shock séptico, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), falla multiorgánica (FMO), hipercoagulabilidad e intensa actividad protrombótica. Un caso asintomático es una persona infectada por SARS-CoV2 que no desarrolla síntomas (7)

En la tabla 1 se muestran las principales manifestaciones clínicas asociadas con COVID-19. (1)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(28)(29)

## Tabla 1. Manifestaciones asociadas con COVID-19

### Los síntomas de presentación pueden variar pero incluyen:

Fiebre (83-99%), tos (59-82%), fatiga (44-70%), anorexia (40-84%), dificultad para respirar (31-40%), mialgias (11-35%). Otros síntomas inespecíficos como dolor de garganta, congestión nasal, cefalea, diarrea, náusea y vómito. Anosmia y ageusia, incluso precediendo al inicio de síntomas respiratorios.

### Manifestaciones de compromiso sistémico

#### Pulmonares

#### Extramulmonares:

- Cardiovasculares: injuria cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca, arritmia, shock, miocarditis, opresión en el pecho.
- Cutáneas: rash eritematoso, maculopapular, urticarial, purpúrico, petequiral; vesículas, lesiones acro-isquémicas, lesiones livedo reticularis-like, sabañones-like, varicela-like, eritema multiforme-like
- Gastrointestinales: anorexia, diarrea, náusea/vómito, dolor o malestar abdominal, elevación de transaminasas,
- Hematológicas: linfopenia, trombocitopenia, coagulopatía, eventos trombóticos arteriales y venosos
- Neurológicas: mareos, cefalea, injuria muscular, trastorno de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia, convulsiones, meningoencefalitis, síndrome de Guillain Barré, hiposmia/anosmia, disgeusia/ageusia.
- Oculares: conjuntivitis aguda.
- Renales: injuria renal aguda.

#### Manifestaciones atípicas:

- En personas ancianas o inmunosuprimidas:
  - fatiga, cambios en estado de conciencia, diarrea, pérdida del apetito, delirio; en ausencia de fiebre.
  - Manifestaciones neurológicas sin síntomas respiratorios predominantes
- Niños y adolescentes:
  - comparado con los adultos pueden tener menor frecuencia de fiebre, tos y dificultad respiratoria
  - Compromiso extrapulmonar predominante: pueden presentar lo que actualmente se denomina MIS-C\* y que incluye, además de fiebre, manifestaciones de compromiso sistémico: dermatológicas, cardiovasculares, renales, respiratorias, hematológicas, gastrointestinales y neurológicas.

#### Presencia de de marcadores de Síndrome de liberación de citocinas y asociados con severidad:

- Elevación de PCR, dímero D, LDH, TGP(ALT) , TGO (AST), IL-6.
- Citopenias (como linfopenia, eosinopenia, trombocitopenia).

\*MIS-C, para referirse al Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico ("Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children"), previamente PIMS: "Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome")

<https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>

<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

La alta prevalencia de COVID-19 en nuestros días, la diversidad de las manifestaciones sistémicas, incluyendo las presentaciones “no típicas”, los cambios que COVID-19 ocasiona en los exámenes auxiliares de imágenes y laboratorio; sumado a las dificultades que plantea el manejo de la enfermedad reumática en el contexto de una infección o el riesgo de adquirirla; constituyen para el reumatólogo un interesante panorama de retos, pero al mismo tiempo de oportunidades

## COVID 19: retos para el reumatólogo

El término “enfermedades reumáticas” (ER) incluye un grupo variado de enfermedades, de diverso origen y variadas manifestaciones. Algunas de éstas enfermedades se caracterizan en común por presentar compromiso sistémico, tener una causa autoinmune e incluir en su manejo el uso de fármacos antiinflamatorios y que afectan al sistema inmunológico, incluyendo los fármacos biológicos o sintéticos dirigidos a blancos específicos; como es sabido, éstas dolencias se agrupan bajo el término de enfermedades reumáticas sistémicas autoinmunes (ERSA). Pero además en el reumatólogo incluyen en su práctica, la atención de otras enfermedades sistémicas conocidas como autoinflamatorias (por ejemplo Enfermedad de Still), trastornos agrupados como espondiloartritis y otras enfermedades más. Algunas de las ER se

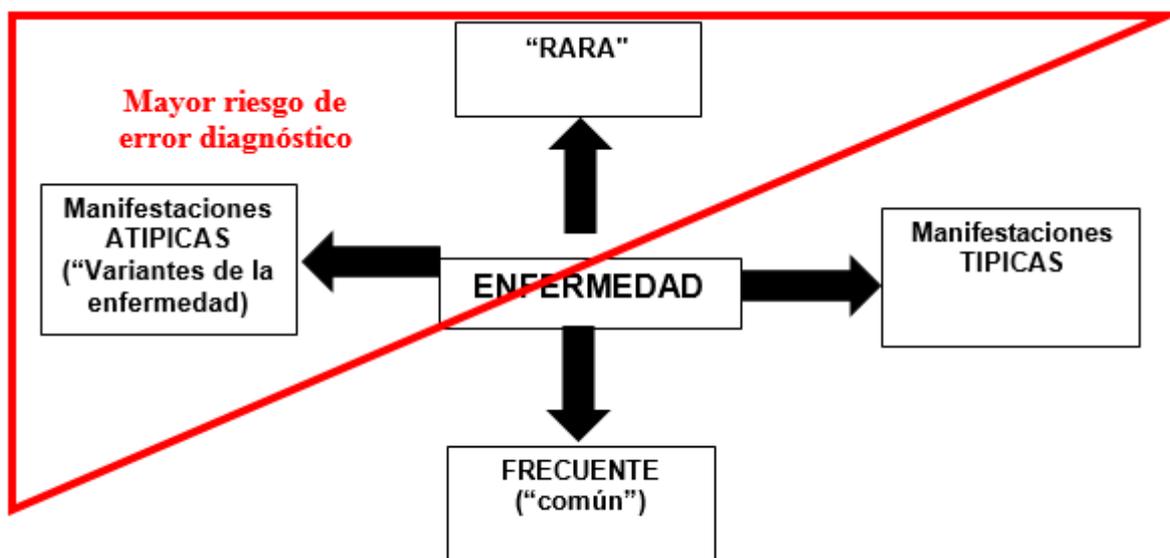
encuentra en las listas de enfermedades raras. Esto enriquece aún más los retos para el reumatólogo.

## COVID-19 y los retos del diagnóstico:

Los reumatólogos tenemos constantes desafíos diagnósticos, nos consideramos “diagnosticadores” y esto nos proporciona satisfacción (30,31).

No es fácil sin embargo ser “diagnosticador”, en especial en el terreno de enfermedades con compromiso tan variado, con manifestaciones multisistémicas y aún más, si la enfermedad no es muy frecuentes en la población general. Para enfrentar estos retos, los reumatólogos nos entrenamos por ejemplo, en ir en búsqueda de compromiso sistémico y el tipo del mismo, que nos alerte sobre la posibilidad de la ocurrencia de una ERSA.

En la figura 1, el área comprendida en el triángulo rojo, pretende mostrar el terreno de la mayor dificultad diagnóstica, terreno en el que el principio de la “unidad clínica” puede no ser necesariamente válido y cuando el reumatólogo debe estar atento a descubrir “cebras” entre el ruido de muchos cascos (32)



**Figura 1. Enfermedad: frecuencia, formas de presentación y riesgo de error diagnóstico.**

El área incluida en el triángulo rojo muestra que cuando la enfermedad es rara (poco frecuente) o se presenta con manifestaciones atípicas (poco frecuentes), el riesgo de error diagnóstico puede ser mayor.

Es necesario que el reumatólogo revise sus estrategias de diagnóstico, las mejore y sobre todo las ponga en práctica. Así mismo que sea consciente de sus “heurísticos” y de los riesgos que éstos le acarrearán (33–35) Como ejemplo de las estrategias que usa el reumatólogo en su tarea diagnóstica, podemos mencionar las empleadas en el diagnóstico diferencial, la estrategia de “confirmación de los datos” que aumentan la probabilidad de un diagnóstico, la estrategia de “eliminación de los datos”; de los datos que disminuyen la probabilidad del diagnóstico y la “estrategia de diferenciación”, esos datos que marcan diferencias sutiles en las que el reumatólogo se apoya para reducir al incertidumbre diagnóstica. Visto así el reumatólogo es o debería ser un experto buscador de datos, en especial de datos sutiles, cuya presencia o ausencia nos ayude a fortalecer o debilitar un diagnóstico.

En reumatología se usan con frecuencia términos como “pseudo”, “imitadores” o “like” para referirse a cuadros que pueden tener un parecido con una enfermedad reumática y de alguna manera estos términos alertan al reumatólogo a considerar, a dichas enfermedades, en el diagnóstico diferencial; así

por ejemplo se usan términos como pseudovasculitis para referirse a cuadros clínicos que imitan las manifestaciones de vasculitis (“vaculitis mimickers”) (36)(37), igualmente usamos términos como “lupus-like” (38) y “pseudoesclerodermia” “scleroderma-like” o “scleroderma mimickers” (39)(40)

Pero, ¿por qué estos comentarios en el contexto de la pandemia COVID-19? Es verdad, éste escrito no es, ni pretender ser, una discusión sobre el proceso diagnóstico y está muy lejos de ser una guía para el diagnóstico diferencial; pero veamos rápidamente lo sucede actualmente, con el quehacer diagnóstico del reumatólogo, en medio de la pandemia COVID-19, e intentemos revisar la relevancia de algunos de los conceptos de la lógica del diagnóstico y el diagnóstico diferencial.

**1) COVID-19 podría incluirse en el listado de los “imitadores” de enfermedad reumática y a la inversa, algunas de las ERSA podrían enmascarar en cierto momento a COVID-19:**

En relación a COVID-19, es posible que el reumatólogo se enfrente a retos en el diagnóstico diferencial con ER.

El cuadro clínico, de laboratorio, imágenes y complicaciones de COVID-19 tiene manifestaciones, que son inespecíficas pero que semejan a la que ocurren en las enfermedades del tejido conectivo, las ERSA, incluyendo y también al de enfermedades autoinflamatorias, todas en ella en especial en sus fases activas. Por ejemplo el compromiso sistémico pulmonar, fiebre y rash, síndromes de hipercoagulabilidad, cambios en los marcadores de inflamación, expresiones de SLC. La afección pulmonar es lo más frecuente, así lo demuestra la serie de Guan et al(9), que incluyó a más de mil pacientes con COVID-19 confirmados con pruebas de laboratorio, en la misma, se tomaron radiografías a 274 pacientes y casi un 60% presentó anomalías, mientras que de los 975 pacientes a quienes se realizó tomografía, 86% tuvieron hallazgos anormales, siendo lo más frecuente enfermedad pulmonar intersticial con opacidades en vidrio esmerilado. La enfermedad pulmonar intersticial puede también ser una manifestación de las ERSA (41,42)

Se ha descrito una variedad de manifestaciones cutáneas en COVID-19(15)(14)(13), incluyendo rash maculopapular, livedo reticularis, púrpura, vesículas, lesiones urticariales, lesiones similares a eritema multiforme, eritema palmar; hallazgos que el reumatólogo ve en enfermedades autoinflamatorias que se presentan con fiebre, rash e hiperferritinemia, como enfermedad de Still (43) o lesiones que ve en casos de vasculitis o el rash similar al que ocurre en acrosíndromes vasculares (17)(19).

Manifestaciones que sugieren hipercoagulabilidad, también despiertan alertas en el reumatólogo, en especial cuando dichas manifestaciones ocurren en territorios inusuales, en personas jóvenes, sin factores de riesgo, cuando son múltiples y/o recurrentes; trombosis en territorios arteriales y venosos, como resultado de hipercoagulabilidad, se describen también en COVID-19 (44)(45)

El síndrome de activación macrofágica (SAM), una forma de SLC (1,46,47) puede ocurrir asociado a algunas enfermedades reumáticas autoinmunes (por ejemplo LES) (48) y autoinflamatorias (por ejemplo Enfermedad de Still y AIJ) (49–52). La elevación de ferritina es

uno de sus marcadores (47,53). En COVID-19, también puede ocurrir elevación de ferritina, asociada a la inflamación en respuesta a la infección. Sin importar cuán alto sea el valor de ferritina en suero, éste no es suficiente para distinguir entre niveles “apropiados” o “desproporcionados” de inflamación en respuesta a la infección. La ferritina también se libera de células muertas, por lo que su elevación en los pacientes severamente enfermos, por ejemplo los que están en UCI con ARDS, puede significar simplemente daño orgánico (54) Por lo tanto hiperferritinemia en COVID-19, aunque debe alertar sobre posible SLC, no significa “automáticamente” SLC y deberá analizarse en el contexto de otras manifestaciones.

Se han descrito manifestaciones de COVID-19 que pueden imitar una vasculitis, algunos de estos pacientes podrían estar ahora incluidos en el llamado Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children ó MIS-C por sus siglas, previamente Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome o PMIS) (54,55). Se han reportado formas atípicas (incompletas) de enfermedad de Kawasaki o “Kawasaki Like” (56–58). Curiosamente en éstos pacientes el compromiso pulmonar no resulta ser el más importante y en su lugar son más relevantes, el compromiso cardiovascular y mucocutáneo. Si bien los casos han sido descritos en niños y adolescentes, esto pone en alerta al reumatólogo que SARS-CoV2 podría también comportarse como un gatillador de enfermedades autoinmunes o tener formas de presentación no típicas, por ejemplo, sin compromiso pulmonar importante. De interés para el reumatólogo, son también los reportes, en COVID-19, casos de miositis (59), vasculitis (17), trombocitopena (60), anemia hemolítica autoinmune (61).

Otro aspecto de importancia diagnóstica, es el hecho de que las manifestaciones de la ER, puedan enmascarar y retrasar el diagnóstico de COVID-19, la recomendación es que en tiempos de pandemia, el reumatólogo debería bajar su umbral de sospecha de COVID-19.

Las ER puede enmascararse las manifestaciones en COVID-19 de varias maneras, y ya sea por la enfermedad en sí

misma o por su tratamiento. Por ejemplo: en los pacientes con ERSA con compromiso pulmonar; en que los que reciben tratamiento anti IL-6 por que la PCR podría no elevarse, en los que reciben prednisona, por que podrían no presentar fiebre. Además, se insiste en la necesidad de interpretar cuidadosamente los cambios, incluido los que sugieren SLC.

## 2) En tiempos de pandemia, COVID-19 puede ser una fuente potencial de error diagnóstico:

Dada la frecuencia y lo común que resulta ver casos de COVID-19 en los días de pandemia, existe el riesgo de error diagnóstico asociado a procesos que ocurren en la mente del clínico. Papier et al (62), ha puesto en alerta que, durante la pandemia COVID-19, cuando los médicos son “bombardeados” en diversos medios y muchas veces al día por un solo diagnóstico es fácil crearse en la mente heurísticos de disponibilidad los que junto con un cierre prematuro del diagnóstico conforman una mala combinación que aumenta el riesgo de error diagnóstico. Los heurísticos de disponibilidad, crean un sesgo por que al tener el clínico el diagnóstico de COVID-19 en mente, podría ser el primer diagnóstico que se le ocurra y rápidamente podría juzgar dicho diagnóstico como el más probable, aceptarlo y además hacer un cierre prematuro, es decir, aceptar también rápidamente el diagnóstico de COVID-19 sin antes de verificarlo y sin considerar otras posibilidades (63).

El siguiente caso clínico (caso clínico 1), podría ilustrar ésta situación:

### **CASO CLINICO 1: Varón con fiebre, hiperferritinemia, infiltrado pulmonar y elevación de CPK**

“Varón de 49 años, acude a la emergencia, presentando fiebre, dificultad para tragar alimentos, diarrea por un día, rash, debilidad muscular. Sus análisis mostraron: elevación de ferritina 1674 ng/mL, PCR 7 mg/dL, VSG 65mm/h, fibrinógeno 581 mg/dL, CPK 3218 U/L y en la tomografía de pulmones se encontró

*infiltrado pulmonar intersticial en vidrio esmerilado. Prueba rápida SARS-COV2 negativa. Se hospitaliza por sospecha de COVID-19, sin embargo un nuevo resultado de prueba rápida SARS-COV2 y RT-PCR negativos alertan al equipo médico, se amplía plan diagnóstico incluyendo dermatomiositis entre las posibilidades”*

Es posible que conforme la prevalencia de COVID -19 se vaya tornando más alta tengamos que estar atentos a variantes de la presentación clásica de COVID-19. Por ello, otra fuente potencial de error diagnóstico al que hay que estar alerta en medio de la pandemia de COVID-19 son los heurísticos de representatividad, que llevan a un sesgo cuando uno tiene en mente la forma clásica y no considera la variantes de presentación de la enfermedad (64). Los casos de MIS-C pueden ilustrar esta situación, COVID-19 presentándose de una manera atípica en la edad pediátrica (55,65)

El caso clínico a continuación (caso clínico 2), pone en relieve las dificultades diagnósticas con las que el clínico puede encontrarse en medio de una pandemia donde cobraría mucha importancia el cuidar de los sesgos de los heurísticos de disponibilidad y representatividad.

### **CASO CLINICO2: Varón de 17 años con fiebre, hiperferrinemia, linfopenia y rash**

“Varón de 17 años, llega a la emergencia, con historia de enfermedad de 5 días presentando fiebre hasta 40°C, además cefalea, dolor osteomuscular, nausea y ageusia. No disnea, no tos, no dolor de garganta, no diarrea, no anosmia. Rash en maculopapular en extremidades. SatO2 98% con O2 ambiental. Exámenes de laboratorio el día de su ingreso: leucocitos 2300 cel/uL, linfocitos 591cel/uL, hemoglobina y plaquetas en rango normal. Ferritina 10,034 ng/mL, PCR 1.68 mg/dL, IL-6 481 pg/mL, dimero D 5.1 ug/mL, LDH 570 U/L, Procalcitonina 0.77mg/mL. TAC pulmonar: normal. Prueba rápida AC-SARS-COV2 IgG e IgM negativos. Se hospitaliza por sospecha de COVID-19. Una segunda prueba rápida AC-

SARS-COV2 IgG e IgM y prueba RT-PCR COVID ambas negativas”

### 3) Problemas en la interpretación de resultados positivos de pruebas de laboratorio:

Las enfermedades virales y bacterianas se incluyen en las causas que pueden ocasionar resultados positivos de pruebas de autoinmunidad, por ejemplo originar anticuerpos antinucleares (ANA), antifosfolípidos positivos (66) ; así puede ocurrir por ejemplo con HIV y Hepatitis C virus (70,71) . Hay pocos reportes sobre la ocurrencia de pruebas de autoinmunidad en relación a COVID-19 y no conocemos el significado de los resultados positivos, pero el reumatólogo debería mantenerse alerta; en el caso clínico 3 se ofrece un ejemplo de una situación de este tipo. Se ha reportado pacientes con anti-52 kDa SSA/Ro (20%), anti-60 kDa SSA/Ro (25%) y ANA positivo (50%) (67). Anticardiolipina y anti Beta2 Glicoproteína I positivos (68–70). Mediante una carta al editor se ha comunicado un ocurrencia de un 45% de resultados de anticoagulante lúpico en pacientes con COVID-19 (71,72) y se ha planteado la interrogante si estas pruebas deberían considerarse en algunos casos de COVID-19 (45).

#### **CASO CLINICO 3: Mujer 58 años con diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido, trombocitopenia severa, fiebre y neumonía COVID-19”**

*“Mujer de 58 años de edad llega a la emergencia con 8 días de fiebre, tos disnea. Manifiesta tener diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido (SAF) hace 15 años, por que lo recibió de manera prolongada, hace 6 meses antes, Warfarina.*

*En sus exámenes auxiliares se encuentra: leucocitos 77800 cel/uL, linfocitos 8% (622 cel/ul), hemoglobina 9.7 g/dL, y plaquetas 20,000 cel /uL. Ferritina 1280 ng/mL, dímero D 2.6 ug/mL, fibrinogeno 345 anticoagulante lúpico positivo, prueba de Coombs negativa, y haptoglobina por encima del límite superior*

*normal, complemento C3 y C4 normales, anti Ro positivo, anti DNAs positivo. TAC pulmonar: infiltrado pulmonar con lesiones en vidrio esmerilado. Prueba rápida AC-SARS-COV2 IgG positiva e IgM negativa en dos ocasiones. Con esos resultados se pide opinión de reumatología’*

## COVID-19 Y RETOS DIAGNÓSTICOS

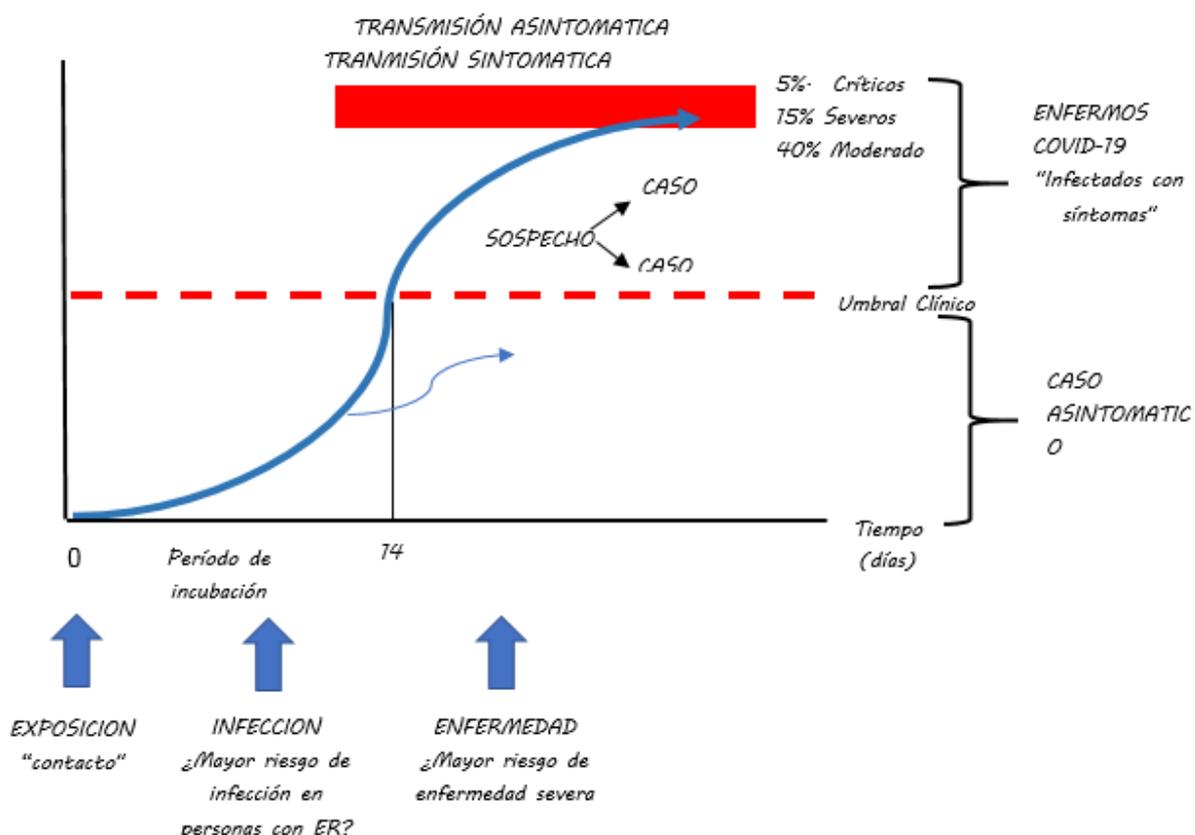
- COVID-19 como un imitador: Cuidado con los sesgos de disponibilidad y cierre temprano. Compromiso sistémico puede imitar a una ERSA
- Una ERSA puede enmascarar a un COVID-19
- Considerar posibilidad de formas “raras” / “atípicas” de COVID-19. Cuidado con los sesgos de representatividad
- Resultados de pruebas de laboratorio. Interpretación adecuada de pruebas para COVID-19:
  - Falsos positivos y falsos negativos de pruebas rápidas
  - Reacciones cruzadas?
- Marcadores de inflamación elevados como ocurre en la ERSA

## COVID-19 y los retos del manejo del paciente con ER:

Para enfrentar los retos del manejo, es importante que el reumatólogo tenga conocimiento del curso evolutivo de la infección por COVID-19, los conceptos relacionados con esta enfermedad, la terminología que se emplea en torno a ella, el uso e interpretación de las pruebas diagnósticas, los factores de riesgo asociados con enfermedad más severa COVID-19, las manifestaciones que se asocian con peor pronóstico, entre otras. Como ejemplo, en la figura 2 se presenta las definiciones que se usan en relación a COVID-19 de acuerdo a la reciente guía de OMS (7), Y así mismo se muestran preguntas relacionadas al riesgo en pacientes con ER.

## COVID-19 Y RETOS EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD REUMATICA

- El rol del reumatólogo en la prevención de COVID-19
- Conocer los factores de riesgo y estratificar a los paciente para minimizar su riesgo individual  
Hay preguntas sin respuestas definitivas: ¿mucho información pocas respuestas?
  - ¿Están los pacientes con ER en mayor riesgo?:
  - Influye la ER o su tratamiento en el riesgo de infección por SARS-CoV2? (¿tienen los pacientes con ER mayor riesgo de infección?)
  - ¿Influye la ER o su tratamiento en el curso de COVID-19? (¿tienen los pacientes reumáticos mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa? Debido a tratamiento inmunosupresor, ¿tienen menos riesgo de desarrollar SLC?)
- El manejo de las ER durante la pandemia:
  - Iniciar tratamiento? continuar la medicación?, suspender?
  - Manejo del paciente expuesto, infectado por SARS-CoV2 y con enfermedad COVID=19



**Figura 2. Definiciones OMS en relación COVID-19.**

El período de incubación es en promedio 5-6 días pero puede extenderse hasta 14 días.

Las personas sin síntomas pero infectadas (pruebas de laboratorio SARS-CoV2 positivas) se denominan "caso asintomáticos" o "infectado sin síntomas". Una persona con síntomas clínicos sospechosos de COVID-19 se denominan "caso sospechoso", se considera potencialmente infectada y debe ser aislada inmediatamente; podría usarse el término "persona o paciente bajo investigación", puede pasar a ser un "caso confirmado" si los resultados de laboratorio resultan positivos para COVID-19. Un caso se considera "probable", si es clínicamente sospechoso, pero los resultados de prueba SARS-CoV2 son controvertidos o no disponibles. ER = Enfermedad Reumática.

## **Rol del reumatólogo en la prevención de la enfermedad:**

Se ha preguntado y se ha escrito sobre el rol del reumatólogo durante la pandemia COVID-19 (79, 80,81). Debido a la población de pacientes especialmente susceptible a infecciones, por diversos factores, el primer rol del reumatólogo es la prevención lo que acarrea medidas como la educación al paciente, cuidados consigo mismo, conocer el riesgo y los factores asociados, identificarlos en el paciente individual y estratificar al paciente según su riesgo. Otro rol y desafío es el tratar a los pacientes en el contexto de alto riesgo de infección y mantener la ER bajo control.

## **Riesgo de infección o enfermedad severa por COVID-19**

Se sabe que los pacientes con ER tienen un mayor riesgo de infecciones, el cuál se atribuye a la actividad de la enfermedad, tratamiento inmunosupresor, corticoterapia y comorbilidades

De acuerdo con la BSR los pacientes con ERSA: Vasculitis, Artritis Reumatoide(AR), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Síndrome de Sjogren, Dermatomiositis/Polimiositis, Esclerosis Sistémica (ES), Síndromes de Sobreposición, Síndromes autoinflamatorios incluyendo enfermedad de Still, Enfermedad por IgG4, Artritis Psoriasisica, Espondilitis Anquilosantes, Polimialgia reumática, Artritis Idiopática Juvenil, Policondritis Recidivante; son pacientes de alto riesgo para COVID-19. Y el riesgo es mayor aun, si existen enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar y si la enfermedad está activa (98).

En AR, está bien demostrado que el riesgo de infección, se asocia con la actividad de la enfermedad (75) (76), la presencia de comorbilidades (77) y el tratamiento(78). Basado en estos datos, en el contexto de COVID-19, se debería tener en cuenta estos factores en los pacientes con AR (79). Se ha dicho que en LES, el gene ACE2, el cual codifica el receptor para la unión de SARS-Cov2, estaría desmetilado o sobre expresado, por lo que en enfermedad activa de LES, la sobreexpresión de ACE2 podría llevar a una mayor susceptibilidad de infección por SARS-CoV2 (80). En un seguimiento de 165 pacientes con LES, la mayoría de ellos con dosis bajas de corticoides y alrededor de un tercio en tratamiento inmunosupresor, mayormente micofenolato mofetil (MMF), se encontró una incidencia de COVID-19 confirmado de 2.5%, la mayoría de casos fueron leves y sólo una paciente,

quien tenía LES severo con compromiso renal y recibiendo MMF requirió de cuidados en UCI (81)

El riesgo de enfermedad más severa puede ser diferente para cada enfermedad y relacionarse con el tipo y severidad de compromiso sistémico, además del tratamiento. Sabiendo que la enfermedad pulmonar preexistente se considera un factor de riesgo para enfermedad severa por COVID-19 y que en la ES es frecuente el compromiso, para lo que, además algunos pacientes pueden estar recibiendo ciclofosfamida o micofenolato mofetil, esto sugeriría que los pacientes con ES y compromiso pulmonar, son un subgrupo especial de riesgo de las ERSA (82). La serie de 458 pacientes reportada por Emmi et al (83) incluye 18 (3.9%) pacientes con ES, los investigadores concluyeron que en general los pacientes con enfermedades autoinmunes no tendría un mayor riesgo de enfermedad por SARS-CoV2 que la población general, sin embargo el reducido número de pacientes con ES incluido en el estudio no permite sacar conclusiones en relación a ES. Mihai et al (84) reportó un paciente con ES y enfermedad pulmonar intersticial asociada en tratamiento con Tocilizumab (TCZ), quien 4 semanas después de su última infusión de TCZ desarrolló COVID-19, sin embargo su enfermedad fue leve pese a que además tenía comorbilidades, como diabetes mellitus, asociadas con riesgo de enfermedad severa COVID-19.

Se ha señalado por ejemplo que si bien la enfermedad pulmonar intersticial es poco frecuente en LES, este subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar preexistente, podría estar en riesgo de desarrollar manifestaciones más severas de COVID-19 (85). Por otro lado, se sabe que en los pacientes con LES puede ocurrir SAM, relacionado con liberación de citocinas y también que el SAM puede ser secundario a infecciones por algunos virus, por ello se ha postulado que los pacientes con LES podrían estar en mayor riesgo de presentar SAM en medio de la pandemia COVID-19, pero esto es solo una hipótesis (85).

Los resultados de los reportes antes mencionados parecen no sustentar un mayor riesgo de infección por SARS-Cov2 o de COVID-19 severo, en los pacientes con ER; sin embargo, estos estudios, aunque importantes, no constituyen la mejor evidencia, tienen limitaciones metodológicas, usan grupos mixtos de pacientes, son reportes cortos generalmente como cartas al editor que brindan pocos detalles de las características de la población; es probable que los resultados estén influenciados por una mayor adherencia de los pacientes a las medidas preventivas quienes habrían adoptado de manera voluntaria y estricta un aislamiento, como lo sugieren lo publicado por Favalli et al.(86), por una

baja actividad de la enfermedad o la dosis de corticoides, como también se observa en el estudio de Emmi(83), en el cuál, más del 90% de pacientes tenían enfermedad no activa y recibían dosis de prednisona que no superaban los 5mg/d. También hay estudios que sugieren que los pacientes con artritis crónica tratados con bDMARDs y tsDMARDs no estarían en mayor riesgo de enfermarse por COVID-19 comparados con la población general (81,87).

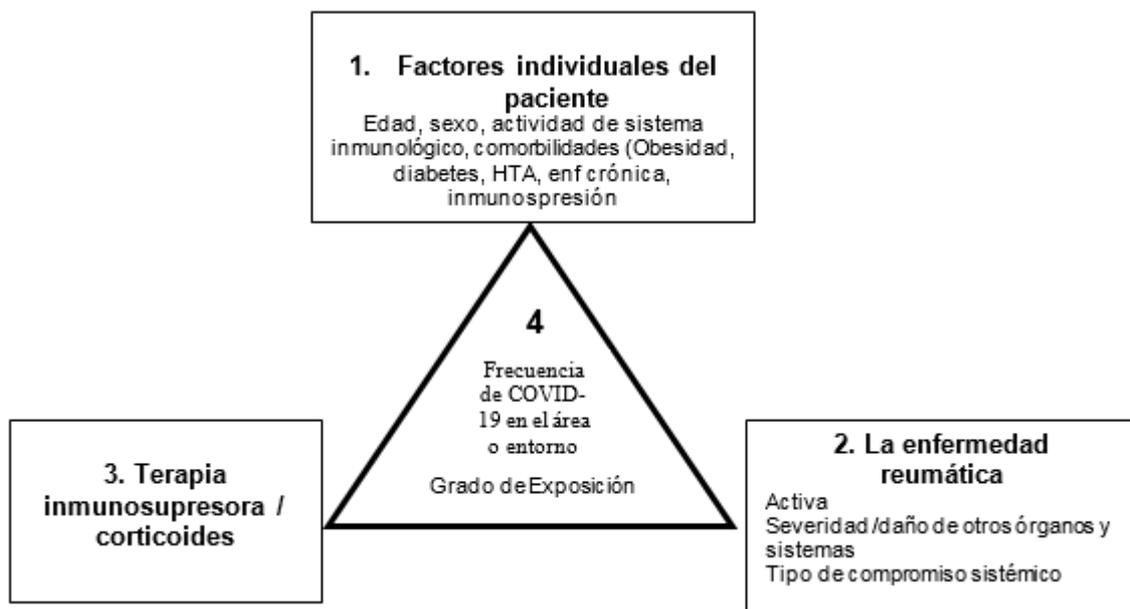
Resultados similares, favorables en otras enfermedades reumáticas, en relación a COVID-19 se ha sugerido en vasculitis de vaso grande(88); aunque podría no ser lo mismo para enfermedad relacionada con IgG4(89).

En vasculitis se ha reportado una paciente con poliangiitis granulomatosa, en tratamiento con Rituximab (RTX), con factores de riesgo como obesidad e HTA quien poco tiempo después de su última dosis de RTX desarrolló COVID, pero sin embargo tuvo un desenlace favorable (90).

En resumen, si bien conocemos hasta la actualidad que las drogas inmunosupresoras incrementan en general el riesgo de infecciones y por ello cabe

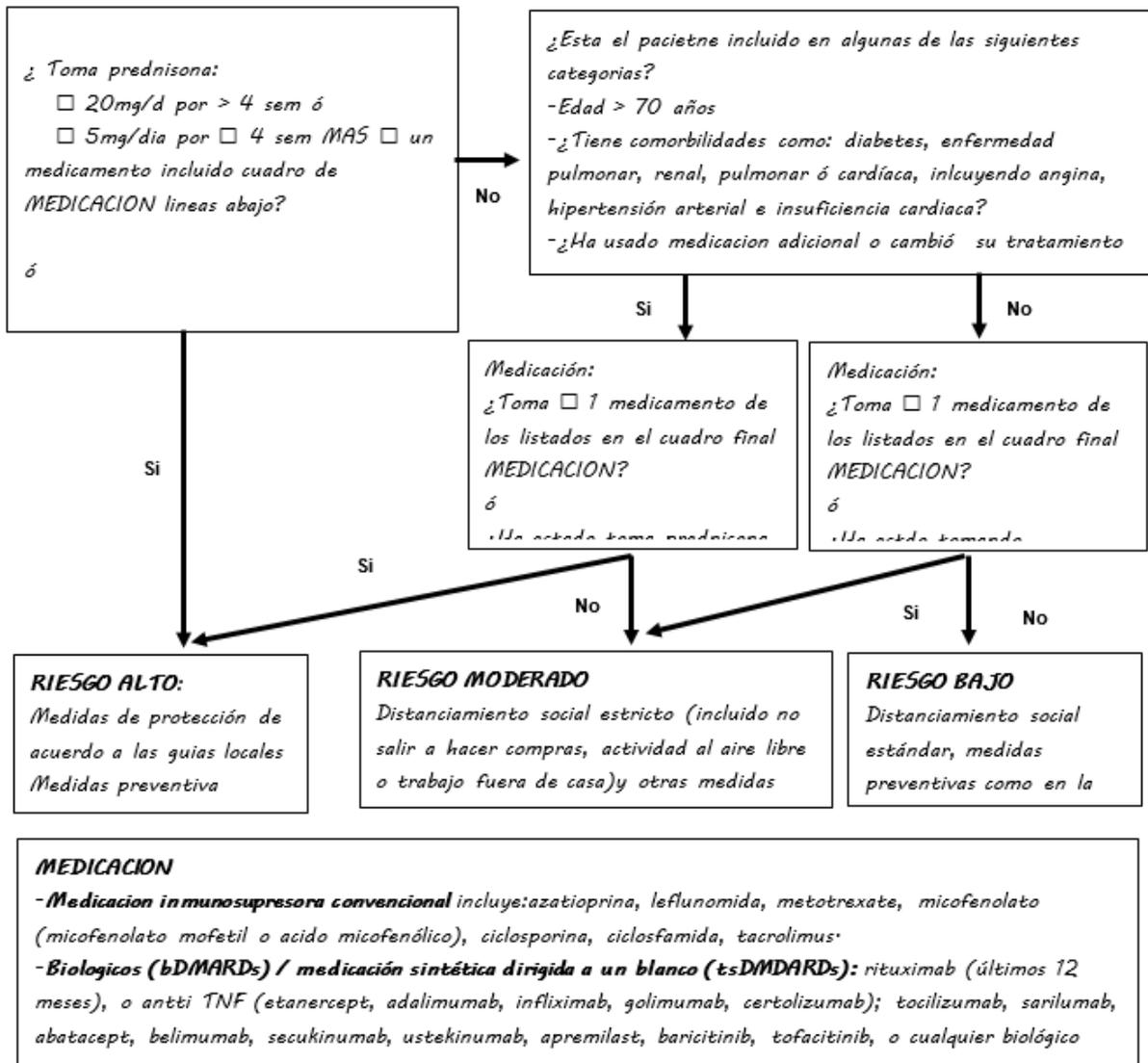
suponer que también serían un factor de riesgo de enfermedad severa COVID-19; la evidencia parece apoyar que no sería probablemente recomendable el retiro de los medicamentos en los pacientes que se encuentran en tratamiento, y nos queda más bien la interrogante de si el tratamiento podría por otro lado asociarse con menor riesgo de desarrollo de SLC, aunque debido a la variedad de medicamentos y blancos específicos a los que se dirigen, esto no podría generalizarse a todos los medicamentos (91). Los investigadores están de acuerdo en que se necesitan estudios a mayor escala y en general coinciden en que los pacientes con tratamiento inmunosupresor y enfermedad autoinmune, inflamatorias, deben mantenerse bajo vigilancia especial e incluso tiempos de la pandemia COVID-19 (87)(90) Estudios colaborativos se encuentran en curso (92).

Entre tanto, hay que enfocarse en los factores de riesgo de infección conocidos y ya comentados, para los pacientes con ER, y que se resumen en la figura 3 (93,94) y hacer una aproximación a la estratificación de dicho riesgo como se muestra por ejemplo en la figura 4



**Figura 3: Factores que influyen en el riesgo de infección y/o enfermedad severa COVID-19.**

Es importante valorar el riesgo individual, por ejemplo considerar cuál es la ER que el paciente tiene, si se trata de una enfermedad con compromiso sistémico, definir el tipo y severidad / daño del mismo, definir si estamos frente a una enfermedad activa, el tipo de medicación incluyendo corticoides tiempo de uso y dosis.



**Figura 4. Una aproximación para disminuir el riesgo de contraer COVID-19 en pacientes con AR.**

Basado en un estratificación del riesgo y tomando principalmente en cuenta: tratamiento (corticoterapia, dosis y tiempo de uso), otros medicamentos; edad, comorbilidad y actividad de AR. Cortesía Profesor Peter Taylor. Con permiso. Traducción libre.

- Los pacientes con enfermedades reumáticas en general no están "exonerados" de ser infectados por SARS-CoV2 y desarrollar COVID-19.
- Medidas preventivas generales a todos los pacientes.\
- Estratificar el riesgo individual del paciente
- Decisiones individualizadas de tratamiento. indagar 1) sobre exposición en especial intradomiciliaria, 2) ante la sospecha excluir infección de manera apropiada y modificar tratamiento si corresponde, 3) seguimiento estrecho en caso de desarrollar manifestaciones de enfermedad COVID-19 4) Evaluar la actividad de enfermedad como ayuda para evaluar riesgo y decisiones de manejo 5) Identificar comorbilidades. 6) considerar el tipo de medicamento y su necesidad o no de suspensión.
- Mantener la enfermedad controlada
- Uso racional de medicamentos: no AINES en enfermedad severa,

prednisona dosis mínima efectiva y dosis altas si amenaza de órgano vital o riesgo de vida.

### **Manejo de la enfermedad reumática en tiempos de pandemia COVID-19:**

Como ya se mencionó, el reumatólogo necesita estar preparado para mantener la enfermedad reumática controlada en tiempos de pandemia, lo que sin duda implica otro gran reto, en parte por que varios de los medicamentos que para ello se usa, comprometen el sistema inmunológico y algunos tienen formas de administración que pueden requerir que el paciente acuda al hospital y quizá en algunos casos deban hacerse cambios en el esquema de tratamiento. El uso racional de medicamentos cobra mayor relevancia en éste contexto, saber cuando iniciar, cuando continuar, y si es necesario suspender, cuando y por cuanto tiempo; que dosis manejar, que hacer si un paciente tiene contacto (exposición) con COVID-19 y como proceder si el paciente se infecta, son algunas de las preguntas que nos hacemos en estos días.

### **Recomendaciones generales:**

A continuación se recogen las recomendaciones de la OMS (95) y CDC (96) para la protección de uno mismo y lo demás, y que los reumatólogos, deberían tener en cuenta para ellos mismos y para difundir entre sus pacientes:

1. **Aseo:** lavado frecuente de las manos con agua y jabón por al menos 20 segundos, en especial después de haber estado en espacios públicos o después de sonarse la nariz, toser y estornudar. En caso de no disponer en el momento de agua y jabón, limpiar las manos con un alcohol en gel que contenga al menos 60% de alcohol, debiendo frotarse las manos hasta que queden secas.
2. **Boca, nariz y ojos:** evitar tocar con las manos sin lavar.

3. **Cubrirse la nariz y la boca:** usar una máscara y asegurarse que cubra nariz y boca; considerar que uno mismo puede estar infectado, no tener síntomas, no sentirse enfermo, pero usando un máscara puede estar protegiendo a otro. El uso de la máscara no reemplaza al mantener distancia.
4. **Distanciamiento social:** de al menos uno a dos metros; debe mantenerse una distancia de otras personas siempre cuando se esté fuera de casa. Si hay un enfermo dentro de casa, evitar el contacto y mantener distancia.
5. **Estornudos y tos:** al toser y estornudar, debe usar la parte interna de su codo para cubrirse, Para cubrirse también se puede usar un pañuelo de papel, es cual debe tirarse a la basura y lavarse las manos o use alcohol gel.
6. Limpiar y desinfectar las superficies que toca, hacerlo diariamente. Esto incluye teléfonos, mesas, interruptores de luz, manijas de puertas, escritorios, teclados, inodoros, grifos.
7. Debe estar alerta a síntomas como fiebre, tos, dificultad respiratoria. Si tiene síntomas, mantener la calma y en lo posible contactar a su médico.
8. Evitar los lugares con conglomerados y lo grupos.

En la práctica, de ésta dos últimas recomendación se desprendería, que el médico debe hacer todo el esfuerzo por mantener contacto con el paciente y al mismo tiempo reducir la frecuencia de monitoreos de laboratorio evitar que los pacientes acudan de manera innecesaria a la emergencia; asimismo, evitar la hospitalizaciones innecesarias y en lo posible hacer énfasis en el control vía telemedicina.

### **Recomendaciones específicas para el manejo de la ER durante la pandemia por COVID-19**

#### **COVID-19: Recomendaciones para el manejo de pacientes con artritis**

En las tablas 2 y 3 se reúnen las principales recomendaciones hechas por American College of Rheumatology (ACR) (97), British Society of Rheumatology (BSR)(98) y NICE (99). Cabe resaltar que hasta el cierre de la presente revisión, la European League Against Rheumatism (EULAR) (100), no se ha pronunciado de manera específica en relación a drogas inmunosupresoras, incluyendo DMARDs sintéticos y biológicos.

En general las guías coinciden en que el manejo debe ser individualizado y que es necesario definir el estado actual del paciente:

¿ha tenido exposición o está infectado?, ¿El paciente es “nuevo” y requiere iniciar un tratamiento o ya tiene diagnóstico y está en tratamiento? ¿La artritis está estable o activa?. También se deben considerar la presencia o no de comorbilidades y el tipo de medicación que el paciente usa incluyendo corticoides y su dosis.

Si están indicados, deben continuarse los medicamentos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs).

**Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de AR en el contexto de la pandemia COVID-19**

<b>TIPO DE MEDICAMENTO</b>	<b>NO EXPOSICION y NO INFECCION x SARS-CoV2</b>	<b>EXPOSICION (SIN SINTOMAS)</b>	<b>1)INFECCION ASINTOMATICA 2)CASO PROBABLE 3)CASO CONFIRMADO</b>
<b>csDMARD</b> (HCQ, CQ, SSZ, MTX, LFN)	<b>+</b>	<b>+</b> HCQ / SSZ <b>±</b> MTX / LEF <b>-</b> ST: otros	<b>+</b> HCQ <b>±</b> SSZ* <b>-</b> ST: otros
<b>bDMARD anti IL-6</b> (Tocilizumab, Sarilumab)	<b>+</b>	<b>±</b> DCP	<b>±</b> DCP
<b>bDMARD no anti IL-6</b>	<b>+</b>	<b>-</b> ST hasta lab SARS-CoV2 negativo ó 2 sem sin síntomas	<b>-</b> ST
<b>tsDMARD</b> (inhibidores JAK)	<b>+</b>	<b>-</b> ST hasta lab SARS-CoV2 negativo ó 2 sem sin síntomas	<b>-</b> ST
<b>Otros</b> Tacrolimus, Ciclosporina, MMF, Azatioprina	<b>+</b>	<b>-</b> ST hasta lab SARS-CoV2 negativo ó 2 sem sin síntomas	<b>-</b> ST

+ significa continuar

— **ST**, significa, suspensión temporal

± significa que existe incertidumbre sobre suspender

±DCP, significa continuar en algunos casos en decisión compartida con el paciente

\*SSZ suspender según ACR, continuar según BSR y NICE.

### **PRINCIPIOS GENERALES:**

1) Medidas Preventivas: Estratificación del riesgo individual.

2) Evitar: innecesarias visitas al hospital (laboratorio, emergencia, hospitalización).

3) Controles en lo posible hacerlos mediante telemedicina.

4) Medicamentos:

- Vía preferida: oral.
- Biológico EV : si es posible pasa a forma SC del mismo; evaluar conveniencia de pasar a otro biológico SC en DCP
- PRD: dosis mínima efectiva, ideal  $\leq 10\text{mg/d}$ . No suspensión brusca
- AINES: continuar. Suspender en caso de compromiso pulmonar severo.

### **5) Esquemas preferidos en contexto de pandemia COVID-19**

En situaciones de **NO EXPOSICION, NO INFECCION por SARS-CoV2:**

- **AR enfermedad estable:**

Si se cambia: pasar de biológico a biológico, o de biológico a csDMARD. Incierto pasar a tsDMARD

En pacientes con enfermedad controlada con anti IL-6, continuar tratamiento; si no se puede acceder al medicamento puede pasar a otro biológico. Pasar a tsDMARD (inhibidor JAK): es incierto si ésta debe ser una elección en la actualidad.

- **AR dx reciente / enfermedad activa:** se prefiere iniciar o cambiar a un csDMARD en mono o combo; sino se controla actividad con csDMARD en mono o combo puede pasar a biológico. Pasar a tsDMARD (inh JAK): es incierto si ésta debe ser una elección en la actualidad.

ST =Suspensión Temporal      DCP = Dcisión compartida con el paciente

csDMARDs = DMARDs convencional sintético      bDMARDs = DMARD biológico.

tsDMARDs = DMARDs sintéticos dirigidos a un blanco

Tocilizumab y baricitinib se vienen probando en el manejo de COVID-19, en especial en el contexto de SLC, sin embargo, ese solo hecho no los convierte en el tratamiento de elección en la enfermedad reumática (101).

### **COVID-19 - Recomendaciones para el manejo de LES**

De acuerdo con el ACR (97) :

1. HCQ o CQ: iniciar en los pacientes recientemente diagnosticados en dosis "full", y en pacientes continuadores incluido mujeres gestantes con LES , seguir en las mismas dosis
2. Se puede continuar IECAs y ARBs
3. En pacientes con compromiso inflamatorio sistémico o cuadros con amenaza de órgano vital (por ejemplo nefritis lúpica) o riesgo de vida, se pueden iniciar corticoides a dosis altas o inmunosupresores.

Adicionalmente Sawalha et al (85) sugieren lo siguiente:

4. Mantener la enfermedad en remisión. LES activo podría asociarse con mayor susceptibilidad de infección por SARS-CoV2.
5. Continuar la medicación inmunosupresora y mantenerla tal y como estaba hasta antes del inicio de la pandemia. Lo cual incluye evitar discontinuar tratamientos o reducir las dosis de inmunosupresores a menos que esté clínicamente indicado o que la evidencia futura sustente un proceder diferente. Al momento no se tiene datos específicos en relación a que el tratamiento inmunosupresor en LES se asocie con mayor susceptibilidad de infección por SARS-CoV2.
6. Mantenerse alerta para una identificación temprana y apropiada de COVID-19 en el contexto de LES: en los pacientes con inmunosupresión la falta de fiebre no debe hacer bajar el índice de sospecha de COVID-19. En los pacientes con enfermedad

pulmonar intersticial cobra mayor importancia el reconocimiento de COVID-19, ya sea por que los síntomas pueden enmascarse o por que la enfermedad pulmonar preexistente pone al paciente con COVID-19 en riesgo de manifestaciones más severas. Así mismo se requiere estar alerta ante la presencia de manifestaciones relacionadas a tormenta de citoquinas, la cual si bien puede presentarse en LES, también ocurre en COVID-19.

### **COVID-19: Recomendaciones para el manejo de ES**

La Fundación Mundial de Esclerodermia (World Scleroderma Foundation, WSF) ha publicado sus recomendaciones para el manejo de pacientes con ES durante la pandemia COVID-19 (102) de acuerdo con las mismas, además de las recomendaciones generales antes mencionadas, destacan:

1. Todas las decisiones de manejo deben ser individualizadas.
2. La terapia inmunosupresora podría continuarse, excepto que el paciente tenga exposición en el domicilio o desarrolle síntomas de COVID-19.
3. En general se debe continuar con los medicamentos para compromiso vascular y/o renal incluyendo ARBs e IECAs.
4. Quienes desarrollan síntomas de COVID-19 y se mantienen en casa deben ser monitorizados y el mantener estrecho contacto telefónico con ellos es importante, debiendo prestarse especial atención a los pacientes con mayor grado de compromiso pulmonar y presencia de comorbilidades asociadas con mayor riesgo de enfermedad severa por COVID-19, en quienes de manera especial se debe mantener la alerta para una posibilidad mas temprana de hospitalización, por ejemplo ante el rápido empeoramiento de disnea o hipoxemia (oximetría),
5. Considerar que los hallazgos en la imágenes pueden resultar difíciles de

interpretar ya que ES puede enmascarar o imitar las lesiones tempranas de COVID-19.

6. En el manejo del paciente hospitalizado, los corticoides deberían emplearse con cautela por su conocido riesgo asociado de crisis renal esclerodérmica. Puede usarse la anticoagulación, TCZ e HCQ podrían considerarse con la consideración que no hay evidencia sólida que respalde su uso en COVID-19. Debido a que TCZ se usa en ocasiones en ES, en presencia de COVID 19 no recomienda dosis extra en este contexto.

### **COVID-19: Recomendaciones para el manejo de Osteoporosis**

Según las recomendaciones actuales (103–105):

1. Educación al paciente: la osteoporosis no incrementa el riesgo de COVID-19, tampoco los medicamentos para su tratamiento, los cuales deben continuarse. Efectos negativos sobre la masa ósea se pueden asociar si el tratamiento se suspende más allá de lo indicado y no se usa una alternativa,
2. Densitometría y monitoreo de laboratorio: ambos pueden postergarse. Los estudios pretratamiento para el uso de bifosfonatos EV y/o denosumab pueden diferirse si los estudios en el año previo fueron normales o si a juicio clínico el paciente está estable. Durante la pandemia COVID-19 podría estar justificado solicitar pruebas de laboratorio a pacientes con función renal fluctuante y aquellos con alto riesgo de hipocalcemia (malabsorción, hipoparatiroidismo, insuficiencia renal estadio 4 o 5) o usuarios de diuréticos de asa. También pueden estar en riesgo de hipocalcemia los pacientes con deficiencia de vitamina D.
3. Medicamentos:
  - Los medicamentos para osteoporosis no aumentan riesgo de COVID-19, no deben suspenderse debido a COVID-

19, excepto que la condición clínica del paciente lo exija.

- Suspensión temporal de medicación: por diversas razones la terapia puede interrumpirse o retrasarse durante la pandemia COVID-19, en especial en los casos de medicamentos inyectables (por ejemplo Zoledronato, Denosumab, Teriparatide, Romosozumab), en estos casos se recomienda:
  - Bifosfonatos: las dosis pueden retrasarse varios meses por ejemplo en el casos de Zoledronato el retraso puede ser hasta 6 meses.
  - Para los siguientes medicamentos, en caso de retraso de la dosis, se recomienda pasar a un bifosfonato oral como alendronato semanal, si el retraso excede los siguientes límites de tiempo:
    - Denosumab: 7 meses (hasta 8 según ACR)
    - Teriparatide y abaloparatide: 2-3 meses
    - Romosozumab: 2-3 meses

En caso de filtración glomerular estimada < 30-35 ml/min podría usarse un régimen de bifosfonado oral reduciendo a dosis a la mitad o duplicando el intervalo (alendronato 35mg/sem o 70mg cada dos semanas),

4. Si bien al momento se considera que los medicamentos para la osteoporosis son seguros en el contexto de COVID-19. De existir problemas de acceso quizá los inyectables no sean la mejor elección para iniciar un tratamiento durante la pandemia. Por otro lado la infusión EV de bifosfonatos puede

causar reacciones post-infusión, en especial en pacientes nuevos, pudiendo ocurrir fiebre y mialgia y gatillar

innecesarias evaluaciones en relación a COVID-19.

Tabla 3. Resumen de los medicamentos mas usados y que deben continuarse, o suspenderse temporalmente debido a COVID 19.

<b>CONTINUAR</b> <b>NO DEBE SUSPENDERSE</b> <b>EN CASO EXPOSICIÓN (SIN SINTOMAS), INFECCION AISINTOMATICA, CASO PROBABLE O CONFIRMADO DE COVID-19</b>	<b>SUSPENDER</b> <b>DEBE SUSPENDERSE TEMPORALMENTE</b> <b>EN CASO EXPOSICIÓN (SIN SINTOMAS), INFECCION ASINTOMÁTICA, CASO PROBABLE O CONFIRMADO DE COVID-19</b>
Hidroxicloroquina y cloroquina	DMARDs sintéticos convencionales En caso de solo exposición síntomas puede ser discutible si se suspende MTX y LEF
Sulfasalazina Suspender si infección documentada sólo según ACR	DMARDs biológicos, incluido sus biosimilares, Los inhibidores IL-6 podrían continuarse en decisión compartida con el paciente
Biológicos anti IL-6 ( Tocilizumab y Sarilumab) (podrían continuarse en decisión compartida con el paciente)	DMARDs sintéticos dirigidos a un blanco (inhibidores JAK)
Corticoides: -No suspensión brusca - Prednisona dosis mínima posible para controlar la enfermedad, ideal ≤ 10mg/d -Dosis alta, metilprednisolona, solo en amenaza de organo vital o riesgo de vida, flare severo	Rituximab: Si es necesario mantener el tratamiento se puede reducir a una dosis o aumentar el intervalo entre dosis
Bifosfonatos Zoledrónico se puede postponerse hasta 6 meses	Inmunoglobulina EV: evaluar si puede reducirse la frecuencia
Teriparatide Su hubiera retraso no exceder más de 2-3 meses	
Denosumab Su hubiera retraso no exceder de 7-8mes desde ultima aplicación	
Romosozumab Si hubiera retraso no exceder más de 2-3 mes	
AINES Suspender en caso de neumonia severa	
IECAs	
ARBs	

## COVID 19: oportunidades para el reumatólogo

### Integrarse a equipos de manejo multidisciplinario:

Los reumatólogos se encuentran familiarizados con el sistema inmunológico, con la identificación y manejo de SLC / SAM, un evento al que el reumatólogo ha aprendido a estar alerta para identificarlo de manera temprana, pues ocurre, como antes se ha mencionado, en alguna de las enfermedades que maneja. Además el reumatólogo esta familiarizado en el manejo de drogas dirigidas

contra citoquinas (IL-1, IL-6) o inhibidores de JAK/STAT y si bien no existen evidencias sólidas de eficacia de estas drogas en SLC por COVID-19, son alternativas que se vienen utilizando o ensayando. Por ello el reumatólogo tiene la oportunidad de integrarse a los equipos de manejo de pacientes hospitalizados con COVID-19 y colaborar en el tratamiento del SLC, ayudando a reducir la mortalidad ocasionada por ésta enfermedad.

Pero el reumatólogo es además un experto en el manejo de corticoides y AINES, conoce sus riesgos, interacciones, formas de administración y puede opinar sobre su uso.

## COVID-19 Y OPORTUNIDADES PARA EL REUMATOLOGO

1. Mejor su experiencia clínica al enfrentarse a nuevos retos del diagnóstico diferencial y manejo
2. Posicionarse en la comunidad médica, y por su conocimiento en el manejo de terapias antiinflamatorias, integrarse a equipos multidisciplinarios para el manejo de COVID-19
3. Amplias oportunidades de Investigación
4. Innovar su práctica médica: uso de la telemedicina, herramientas de clinimetría centradas en el paciente

### Investigación:

En el momento actual COVID-19 es un mundo de preguntas para la mayoría de las cuales no tenemos aún respuestas claras, la posibilidades de investigación para responder a esas preguntas son por ello amplias

### Telemedicina:

Muchas de las enfermedades que el reumatólogo atiende son crónicas y requieren de seguimiento y tratamiento prolongados, la telemedicina es un recurso que cobra gran importancia en tiempos de la pandemia COVID-19 (106–108)

El reumatólogo tiene a su disposición diversas plataformas y aplicaciones, gratuitas que le pueden permitir comunicarse de manera sincrónica, mediante video conferencia, con el paciente, incluso usando un dispositivo móvil como el celular. Existen además herramientas para la valoración de la actividad de la enfermedad, centradas en el paciente, las cuales pueden usarse sin tener contacto presencial (109,110).

La pandemia COVID 19 trae consigo para el reumatólogo, un mundo de retos, con varias preguntas en espera de mejores respuestas. Pero asimismo oportunidades para ampliar sus conocimientos, posicionarse en su entorno profesional, investigar e innovar su práctica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;0–3. <https://doi.org/10.1002/art.41285>
2. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity [Internet].* 2020;3–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>
3. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev [Internet].* 2020;(March):102537. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
4. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529–39.
5. 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 [Internet].* 2020;27(5):1451–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe [Internet].* 2020;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
7. World Health Organization Clinical Management of COVID-19. Interim guidance. 2020;Mayo 27
8. Lai C, Ko W, Lee P, Jean S, Hsueh P. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2020;106024. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106024>
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720
10. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic to Transl Sci [Internet].* 2020; Apr10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>

11. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper, Jr. LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
12. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear Rhythm* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387246>
13. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous Signs in COVID-19 Patients: A Review. *Dermatol Ther*. 2020;(May). Available from: doi: 10.1111/dth.13549.
14. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19. A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020; April 19. doi: 10.1111/bjd.19163.
15. Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M, Türsen Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32458546>
16. Bouazis JD, Doung T, Jachiet M, Vellet C, Lestang P. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. 2020, Apr 27. doi:10.1111/jdv.16544.
17. Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Maria Faggioli P, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020 May 7 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32378747>
18. Colonna C, Monzani N, Rocchi A, Gianotti R, Boggio F, Gelmetti C. Chilblains-like lesions in children following suspected Covid-19 infection. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2020 May 6 14210. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.14210>
19. Cordero KM, Reynolds SD, Wattier R, McCalmont TH. Clustered Cases of Acral Perniosis: Clinical Features, Histopathology and Relationship to COVID-19. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2020 May 12 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32396999>
20. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020; 45(3):230-232.
21. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
22. Feng G, Zheng KI, Yan Q-Q, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):1–7.
23. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;(March):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
24. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2020;194599820926464. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32366160>
25. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus* [Internet]. 2020;12(5):e8192. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32455089> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7243063>
26. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv*. 2020;2:2020.03.04.20031120. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120
27. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;Apr 15. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003
28. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *Am J Nephrol*. 2020; 51:343–8.
29. Batle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath A, South AM, Welling PA SA. No Title. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020; Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/early/2020/05/04/ASN.2020040419>
30. Paget S. "Why I Went Into Rheumatology" [Internet]. *Medscape Rheumatology* 2017;Feb 7. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/875485>
31. O'Dell JR. The Happiest Specialty: Rheumatology Is #1! -*The Rheumatologist* 2012; Jul10. Available from: <https://www.the-rheumatologist.org/article/the-happiest-specialty-rheumatology-is-1/2/>

32. Ortega Calvo M, Gómez-Chaparro Moreno JL, González-Meneses López A, Guillén Enríquez J, Varo Baena A, Fernández De La Mota E. Mapas conceptuales para el diagnóstico de enfermedades raras en atención primaria. *Aten Primaria*. 2012;44(1):43–50.
33. Stanley DE, Campos DG. The logic of medical diagnosis. *Perspect Biol Med*. 2013;56(2):300–15.
34. Beltrán Galvis OA, Torres D del P. El proceso diagnóstico: (Primera parte). *Rev colomb gastroenterol*. 2004;19(3):213–20.
35. Wegwarth O, Gaismaier W, Gigerenzer G. Smart strategies for doctors and doctors-in-training: Heuristics in medicine. *Med Educ*. 2009;43(8):721–8.
36. Feng SY, Lin L, Jin PY. Cutaneous pseudovasculitis. *J Clin Dermatology*. 2011;40(2):118–21.
37. Miloslavsky EM, Stone JH, Unizony SH. Challenging mimickers of primary systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(1):141–60.
38. Jazdany J, Dall'era M. Definition and classification of lupus and Lupus Related Disorders. En: Wallace DJ, Hahn BH (Eds) *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. Ninth Ed 2019. Elsevier Inc p15-22 *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 2018. 15-22.
39. Morgan ND, Hummers LK. Scleroderma Mimickers. *Curr Treat Options Rheumatol*. 2016 Mar 5;2(1):69–84.
40. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleroderma-Like Disorders. 1998;17(1):65–76.
41. Demoruelle MK, Mittoo S, Solomon JJ. Connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;30(1):39–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.04.006>
42. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease - Mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(12):728–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.149>
43. Yamamoto T. Cutaneous manifestations associated with adult-onset Still's disease: Important diagnostic values. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2233–7.
44. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 6 [cited 2020 May 10]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32374815>
45. Aubignat M, Godefroy O. COVID-19 and ischemic stroke: Should we systematically look for lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies? *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2020 May [cited 2020 May 17]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378720305567>
46. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan A V. Macrophage activation syndrome in adults: Recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(1):5–17.
47. Ravelli A, Davi S, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29(5):927-41.
48. Gavand PE, Serio I, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Carvelli J, Dossier A, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017;16(7):743–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.010>
49. Ayaç S, Batu ED, Ünal Ş, Bilginer Y, Çetin M, Tuncer M, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016;36(10):1421–9.
50. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The Hyperferritinemic Syndrome: Macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013;11:185.
51. Rosário C, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(10):664–5.
52. Zhang Y, Yang Y, Bai Y, Yang D, Xiong Y. Clinical characteristics and follow-up analysis of adult-onset Still ' s disease complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Rheumatol* 2016;35(5):1145-51.
53. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 May 5. ;102573. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387470>
54. Kumar A. COVID-19 and the Slippery Road of Cytokine Storms. *MedpageToday* 2020; Apr 19. Available from: <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/86021>
55. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. *Scientif Brief* 2020; May 15.[Internet]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

56. Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki Disease in a Child with Covid-19. *Indian Pediatr* [Internet]. 2020 May 9; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32393680>
57. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020 May Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620311296>
58. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020 Apr 7;
59. Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, Hamroun S, Delettre AS, Thomas M, et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis*. 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217573
60. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections\_ A meta-analysis2020; 506: 145-8.
61. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with Covid-19 infection. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 May 6 .16794. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16794>
62. Papier A PP. Beware of “COVID-19 Fog” — There’s no better setup for diagnostic error. *MedpageToday* 2020; Apr 5. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/86149>.
63. Blumenthal-Barby JS, Krieger H. Cognitive biases and heuristics in medical decision making: A critical review using a systematic search strategy. *Med Decis Mak*. 2015;35(4):539–57.
64. O’sullivan ED, Schofield SJ. Cognitive bias clinical medicine. *J R Coll Physicians Edinb*. 2018;48(3):225–32.
65. Centers for Disease Control and Prevention.DCDHAN-00432. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).2020; May 14. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
66. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(4):256–63.
67. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases with COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020. doi: 10.1111/cts.12805
68. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38.
69. Yan Zhang, M.D. Meng Xiao, M.Sc. Shulan Zhang, M.D. Peng Xia MD, Wei Cao MD, Wei Jiang MD, Huan Chen MD, Xin Ding MD, Hua Zhao, M.D. Hongmin Zhang MD. C o r r e s p o n d e n c e Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;38(1):1–3.
70. Yan Zhang, M.D. Meng Xiao, M.Sc. Shulan Zhang, M.D. Peng Xia MD, Wei Cao MD, Wei Jiang MD, Huan Chen MD, Xin Ding MD, Hua Zhao, M.D. Hongmin Zhang MD. C o r r e s p o n d e n c e Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;38(1):1–3.
71. Harzallah I, Debliequis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 11; ;jth.14867. Available from: doi/abs/10.1111/jth.14867
72. Tang N. Response to “Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19.” *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 7; ;jth.14890. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14890>
73. Cron RQ, Chatham WW. The Rheumatologist’s Role in Covid-19. *J Rheumatol*. 2020 May 1;47(5):639–42.
74. Marotto D, Sarzi-Puttini P. What is the role of rheumatologists in the era of COVID-19? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020; 29(6):102539. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102539>
75. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):285–92.
76. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):785–91.
77. 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*. 2014;73(1):62–8.
78. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–65.
79. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(5):102523. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>

80. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;215(April):108410. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>
81. 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* [Internet]. 2020 May 12; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32398281>
82. Del Papa N, Sambataro G, Minniti A, Pignataro F, Caporali R. Novel COronaVirus Disease 2019 (COVID-19) epidemic: What are the risks for systemic sclerosis patients? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 May 5;102558. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997220301208>
83. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 May ;102575. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376395>
84. Mihai C, Dobrota R, Schröder M, Garaiman A, Jordan S, Becker MO, et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. *Ann of Rheum Dis*. 2020. 79(5): 668–9.
85. H. Sawalha A, Manzi S. Coronavirus Disease-2019: Implication for the care and management of patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2020;19(5):19–22.
86. 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 doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217615
87. Monti S, Montecucco C. Prevalence of COVID-19 among patients with rheumatic diseases: the need to await results from large collaborative studies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 May 15. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2020-217738>
88. Tomelleri A, Sartorelli S, Campochiaro C, Baldissera EM, Dagna L. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020; Apr 28.doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217600.
89. Chen Y, Dong Y, Cai S, Ye C, Dong L. Clinical characteristics of IgG4-RD patients infected with COVID-19 in Hubei, China. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020 May 16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017220301293>
90. Guilpain P, Le Bihan C, Foulongne V, Taourel P, Pansu N, Maria ATJ, et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: Lessons from a case with severe pneumonia. *Ann Rheum Dis* 2020; Aprl 20. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217549
91. Monti S, Montecucco C. Diagnostic and therapeutic challenges for patients with ANCA-associated vasculitides at the time of COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;0(0):123158.
92. Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0418-0>
93. Centers for Disease Control and Prevethnion. CDC. COVID-19 People Who Are at Higher Risk for Severe Illness [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
94. Centers for Disease Control and Prevethnion. CDC. If You Are Immunocompromised, Protect Yourself From COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/immunocompromised.html>
95. World Health Organization. Overview of Public Health and Social Measures in the context of COVID-19 [Internet].. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/overview-of-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-covid-19>
96. Centers for Disease Control and Prevethnion. CDC. COVID-19 How to Protect Yourself & Others [Internet]. [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
97. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Adult Patients with Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41301>
98. British Society of Rheumatology. COVID-19 Guidance for Rheumatologists Updatede May 6 [Internet]. Available from: <https://www.rheumatology.org.uk/NewsPolicy/Details/Covid19Coronavirus-update-members>
99. NICE Guideline [NG167]. COVID-19 rapid guideline: rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng167>
100. European League Against Rheumatism. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak [Internet]. Available from: [https://www.eular.org/eular\\_guidance\\_for\\_patients\\_covid19\\_outbreak.cfm](https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm)

101. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Ridgway WM, Gershwin ME, et al. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;109(March):102442. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102442>
102. Matucci-Cerinic M, Bruni C, Allanore Y, Clementi M, Dagna L, Damjanov NS, et al. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(6): 724.
103. American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) AA of, Clinical Endocrinologists (AAACE), Endocrine Society ECTS (ECTS), (NOF) and NOF. Joint Guidance on Osteoporosis Management in the Era of COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.endocrine.org/-/media/endocrine/files/membership/joint-statement-on-covid19-and-osteoporosis-final.pdf>
104. Newell-Price J, Nieman L, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2020;1–22. doi:10.1530/EJE-20-0352
105. Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL, Bauer DC DM. Osteoporosis Management in the Era of COVID-19. *Bone Min Res*. 2020. doi: 10.1002/jbmr.4049.
106. Carr S. COVID-19 Gives Telemedicine a Larger Role in Diagnosis. *ImproveDx Newsletter* 2000; 7(3). Available from: <https://www.improvediagnosis.org/improvedx-may-2020/covid-19-gives-telemedicine-a-larger-role-in-diagnosis/>
107. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and Health Care's Digital Revolution. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2; doi: 10.1056/NEJMp2005835
108. Kirby T. Rheumatologists rapidly adjust patient care during COVID-19 pandemic. *Lancet Rheumatol*. 2020 Apr 1;2(5):e258.
109. Castrejón I, Yazici Y, Pincus T. Patient self-report RADA1 (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index) joint counts on an MDHAQ (Multidimensional Health Assessment Questionnaire) in usual care of consecutive patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(2):288–93.
110. Pincus T, Yazici Y, Bergman MJ. RAPID3, an Index to Assess and Monitor Patients with Rheumatoid Arthritis, Without Formal Joint Counts: Similar Results to DAS28 and CDAI in Clinical Trials and Clinical Care. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2009;35(4):773–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2009.10.008>