

RESUMEN

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON INMUNOMODULADORES E INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y COVID-19.

Investigador Principal: Guillermo Pons-Estel¹

¹Sociedad Argentina de Reumatología.

Tabla de contenido

<i>INTRODUCCIÓN</i>	2
<i>HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN:</i>	3
<i>OBJETIVO PRIMARIO</i>	3
<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i>	3
<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	4
<i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i>	5
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	5
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	5
<i>TAMAÑO MUESTRAL</i>	5
<i>RECLUTAMIENTO</i>	6
<i>RECOPIACIÓN DE DATOS</i>	7
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	7
<i>NOMBRE Y CONTACTO DE LOS RESPONSABLES DEL REGISTRO</i>	8
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	9

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, China (1) fue reportado el primer brote de neumonía grave producido por el coronavirus SARS-CoV-2. Luego del aumento progresivo de casos y de una rápida diseminación geográfica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia el 11 de marzo de 2020 (2).

Todas las personas son susceptibles de infectarse, sin embargo aquellos que presentan comorbilidades preexistentes como hipertensión arterial, enfermedad pulmonar crónica, diabetes y/o enfermedades cardíacas parecen ser más vulnerables a desarrollar una enfermedad más agresiva y letal (3, 4). Las enfermedades reumáticas (incluyendo las enfermedades autoinmunes sistémicas), suelen asociarse con una mayor predisposición a infecciones virales, tanto por el riesgo intrínseco de la enfermedad como por el efecto iatrogénico de los inmunosupresores utilizados (5, 6). Sin embargo, existe un creciente optimismo, sobre el rol que pueden tener los diferentes medicamentos inmunomoduladores e inmunosupresores utilizados para el tratamiento de estas enfermedades, sugiriendo un efecto beneficioso en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda asociada a una tormenta de citoquinas (7, 8).

La Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) propone realizar un registro observacional y nacional de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas (SAR-COVID) tratados o no con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores, con el objetivo estudiar las características sociodemográficas, clínicas y desenlaces del COVID-19 en este grupo de pacientes, y compararlos con los datos obtenidos a nivel internacional, a través de la colaboración con el registro COVID-19 Global Rheumatology Alliance – <https://www.rheum-covid.org>. Además, la información obtenida por este registro permitirá ayudar a la comunidad científica y entidades generadoras y financiadoras de políticas sanitarias a desarrollar mejores estrategias en beneficio de los pacientes.

HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN:

Los pacientes con enfermedades reumáticas que se encuentran bajo tratamiento crónico con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores presentan una enfermedad COVID-19 más leve y con menor mortalidad que aquellos pacientes con enfermedades reumáticas sin tratamiento crónico con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores.

OBJETIVO PRIMARIO

- Evaluar a través de un registro nacional de pacientes con enfermedades reumáticas tratados o no con inmunomoduladores y/o inmunosupresores, el curso (presentación de la enfermedad, evolución y mortalidad) de la infección por SARS-CoV-2.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar el efecto protector del tratamiento crónico (tres meses o más) con fármacos inmunomoduladores y / o inmunosupresores sobre la evolución del cuadro infeccioso por SARS-CoV-2.
- Investigar el impacto del tratamiento crónico con fármacos inmunomoduladores y / o inmunosupresores sobre el desenlace de las formas graves de COVID-19 (ingreso en la unidad de cuidados intensivos, requerimiento de ventilación mecánica invasiva) y sobre la mortalidad.
- Describir el impacto de las condiciones sociodemográficas sobre los resultados de COVID-19.
- Estudiar la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de manifestaciones clínicas inusuales o atípicas de enfermedades reumáticas, y en la aparición de nuevas enfermedades autoinmunes asociadas.

- Describir la tasa de recuperación de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas tratados crónicamente con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores.
- Evaluar el impacto de la infección por coronavirus en la calidad de vida de pacientes con enfermedades reumáticas.
- Evaluar la carga de ambas enfermedades (enfermedad reumática y COVID-19) en el sistema de salud.
- Contribuir al mejor conocimiento internacional del COVID-19 por medio de la colaboración con el registro COVID-19 Global Rheumatology Alliance
<https://www.rheum-covid.org>.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizará acorde a las guías de buenas prácticas clínicas (Good Clinical Practice (GCP), definidas en la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonisation (ICH)) y de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, la Ley 3301/09 y los lineamientos del Comité de Ética. Los datos identificatorios personales se mantendrán anónimos y protegidos según las normas internacionales y nacionales vigentes para garantizar la confidencialidad, acorde a la Ley de Protección de los Datos Personales N° 25.326 / 2000.

El protocolo, cualquier enmienda que surja y el consentimiento informado de los pacientes, deberán ser aprobados por un Comité de Ética Independiente, previo a la iniciación del estudio.

Para los fines de este proyecto, sólo los médicos investigadores accederán a las historias clínicas de los pacientes a fin de obtener los datos requeridos para la investigación, asegurando así la confidencialidad de los mismos. Los datos extraídos de las historias clínicas serán volcados en una base de datos electrónica, en la cual los pacientes serán identificados mediante códigos, excluyendo sus datos filiatorios.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El registro SAR-COVID tendrá un diseño longitudinal, prospectivo, observacional y multicéntrico e incluirá pacientes consecutivos del territorio argentino con diagnóstico de enfermedades reumáticas tratados o no con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores e infección documentada por SARS-CoV-2 (asintomática o formas clínicas establecidas COVID-19).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad \geq 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades reumáticas (tratados o no con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores).
- Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (pasada o presente) con prueba positiva para el virus SARS-CoV-2 a partir del análisis de muestras nasofaríngea u orofaríngea por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o por serología, independientemente de los síntomas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Imposibilidad para firmar el consentimiento informado.
- Pacientes que expresen su deseo de no participar del estudio.

TAMAÑO MUESTRAL

Este es un estudio de muestreo no probabilístico con incorporación de pacientes consecutivos que cumplen con los criterios de selección.

Se espera incorporar 3.000 pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y enfermedades reumáticas durante el período comprendido entre el 18 de agosto y el

31 de diciembre de 2020. Estos pacientes se incluirán en dos cohortes: la primera corresponderá a pacientes tratados con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores, y la segunda a pacientes sin tratamiento inmunomodulador y/o inmunosupresor.

En Argentina, actualmente hay 31,000,000 de habitantes mayores de 18 años. Suponiendo, conservadoramente, que la tasa de infección por SARS-CoV-2 aumentará progresivamente al 0.5% de la población, se espera que, durante el período de incorporación a este registro, un total de 155,000 personas desarrollen la infección. Teniendo en cuenta una prevalencia del 3% de pacientes con enfermedades reumáticas sean tratados crónicamente con drogas inmunomoduladoras y/o inmunosupresoras, y el 17% con enfermedades reumáticas sin terapias inmunomoduladoras y/o inmunosupresoras (9), se espera que 4.650 y 26.350 pacientes, respectivamente, desarrollarán infección por SARS-CoV-2 durante el período de reclutamiento. Se contempla la extensión del periodo de reclutamiento por 12 meses en caso de no completar el número de pacientes esperado para la fecha de cierre de la etapa de inclusión.

RECLUTAMIENTO

Proceso de selección de centros y reclutamiento de pacientes:

1. Todos los reumatólogos, miembros de la SAR serán invitados a participar en el registro.
2. La información sobre este proyecto se entregará a través de los canales de información de SAR habituales: a) NotiSAR (correo electrónico a los socios), b) Sitio web de SAR (para profesionales y pacientes), c) Revista Argentina de Reumatología, y d) Eventos científicos (Congreso Nacional de Reumatología, simposio de otoño, Visiting Professor y otros).
3. Todos los reumatólogos podrán entrevistarse con el metodólogo de la Unidad de Investigación SAR a cargo del proyecto para resolver dudas y adquirir habilidades para el uso de la encuesta, la base de datos y los diferentes índices que se evalúan.
4. El período de reclutamiento tendrá lugar de agosto a diciembre de 2020.

5. Todos los pacientes consecutivos que cumplan con los criterios de inclusión y que hayan firmado el consentimiento informado serán incluidos en el registro SAR-COVID.
6. Para garantizar la homogeneidad y calidad de la información, cada variable del registro tendrá definiciones estandarizadas.
7. El reumatólogo obtendrá la información en una visita presencial (de ser posible) y mediante una revisión exhaustiva de los registros médicos del paciente. Este día se definirá como visita de referencia o día índice (T0).
8. El reumatólogo realizará una visita de seguimiento a los 12 meses (T1).

RECOPILACIÓN DE DATOS

Los datos serán recolectados mediante el sistema ARTHROS-WEB, que dispondrá de un CRF electrónico diseñado especialmente para este registro y que a su vez facilitará el control de los datos y la generación de consultas a los investigadores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis estadístico descriptivo de los datos sociodemográficos, clínicos, de laboratorio y de mortalidad. Las variables continuas serán expresadas como media y desviación estándar cuando la distribución se considere normal, o como mediana y rango intercuartil en caso contrario. Para decidir si la distribución puede considerarse normal, se utilizará la siguiente información: diagrama de cajas y bigotes, inspección visual del histograma y la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se presentarán como frecuencias y porcentajes.

Para evaluar el impacto de las drogas utilizadas para el tratamiento de las distintas enfermedades reumáticas sobre la evolución de la infección por SARS-CoV-2 C (recuperada o fallecida), se utilizará la prueba de Chi-cuadrado, y si no se cumplen los supuestos, las categorías se agruparán para aplicar la prueba exacta de Fisher.

Se realizarán dos modelos de regresión logística multivariable, el primero para evaluar la aparición de COVID-19 como la variable de resultado y el uso de fármacos

inmunomoduladores y/o inmunosupresores como variables independientes, se ajustará el modelo por variables de confusión; y el segundo para evaluar la influencia de las condiciones sociodemográficas y los tratamientos inmunomoduladores y/o inmunosupresores sobre el ingreso en unidad de cuidados intensivos, requerimiento de ventilación mecánica invasiva y mortalidad en pacientes con COVID-19.

Para comparar la tasa de recuperación de COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas tratadas crónicamente o no con fármacos inmunomoduladores y/o inmunosupresores, se utilizará la prueba Z.

Una $p < 0.05$ será considerada como significativa. Todos los análisis estadísticos y el desarrollo del modelo se realizarán con la versión R 3.6.2.

NOMBRE Y CONTACTO DE LOS RESPONSABLES DEL REGISTRO

Sociedad Argentina de Reumatología

Unidad de Investigación (UNISAR)

Persona de contacto: Guillermo J. Pons-Estel.
Callao 384 Piso 2 Dto 6.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tel/Fax: (+54 11) 4371-1759/1643
E-mail: unisar@reumatologia.org.ar

Unidad de Gestión

Persona de contacto: Leandro Cino.
Callao 384 Piso 2 Dto 6.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Tel/Fax: (+54 11) 4371-1759/1643
E-mail: gerencia@reumatologia.org.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(18):1708-20.
2. Sitio web de la Organización Mundial de la Salud:
<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612-4.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
5. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(5):327-46.
6. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102523.
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
8. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):337-42.
9. Alvarez-Nemegyei J, Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Cardiel MH, Ramirez-Angulo A, Goycochea-Robles MV. Prevalence of musculoskeletal pain and rheumatic diseases in the southeastern region of Mexico. A COPCORD-based community survey. *J Rheumatol Suppl.* 2011;86:21-5.