

## Infección por SARS-CoV-2 en Dos Pacientes en Tratamiento con Adalimumab

Lavieri AJ<sup>1</sup>, Greco CF<sup>2</sup> and Raco SC<sup>3</sup>

### SARS-CoV-2 Infection in Two Patients Treated with Adalimumab

**Fecha de recepción:** August 24, 2020, **Fecha de aceptación:** October 08, 2020, **Fecha de publicación:** October 08, 2020

- 1 Médico Dermatólogo, Hospital General de Agudos "Dr. I. Pirovano", Buenos Aires, Argentina
- 2 Médico Dermatólogo, Clínica Privada Independencia, Buenos Aires, Argentina
- 3 Médica Dermatóloga, Clínica Privada DIM, Buenos Aires, Argentina

#### Resumen

Con la aparición de la pandemia por SARS-CoV-2, existe incertidumbre acerca de si los agentes biológicos pueden colocar a los pacientes en un mayor riesgo de infección o un curso de la enfermedad más grave, ya sea del COVID-19 o de su patología de base. Este comentario ofrece recomendaciones de asesoramiento para pacientes basadas en la evidencia disponible actual. Si bien actualmente no hay datos específicos de pacientes infectados en tratamiento con biológicos, presentamos dos casos, que brindan información sobre esta situación. Concluimos que los agentes biológicos no tendrían un efecto negativo en esta población, ante la posible infección viral.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; Psoriasis; Hidradenitis supurativa; Biológicos; Adalimumab

#### \*Correspondencia:

Alberto Jose Lavieri

✉ Calavi010@hotmail.com

#### Abstract

With the onset of the SARS-CoV-2 pandemic, there is uncertainty about whether biological agents may place patients at increased risk of infection or a more severe disease course, either from COVID-19 or its underlying pathology. This commentary offers patient advice recommendations based on the current available evidence. Although there are currently no specific data on infected patients being treated with biologics, we present two cases, which provide information on this situation. We conclude that biological agents would not have a negative effect on this population, in the face of possible viral infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2; COVID-19; Psoriasis; Hidradenitis; Supurativa; Biológicos; Adalimumab

#### Introducción

El siglo XXI ha experimentado la aparición de tres pandemias por coronavirus: en 2003, por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), en 2012 por el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y actualmente por el nuevo coronavirus (2019-nCoV, más tarde oficialmente llamado SARS-CoV-2).

Todos ellos pertenecen al coronavirusidae, una familia de virus que posee un genoma de ARN monocatenario de sentido

positivo, similares a otros virus ARN. Esta familia se caracteriza por su variabilidad genética y alta tasa de recombinación que les permite ser fácilmente distribuidos entre humanos y animales, sin causar enfermedades potencialmente mortales [1].

La secuenciación genómica completa de pacientes argentinos con COVID-19, será útil para asegurar la calidad del diagnóstico, complementar la vigilancia epidemiológica y contribuir al desarrollo de una vacuna representativa de las cepas circulantes en nuestro país y la región. La misma fue obtenida por el servicio de virosis respiratorias y la plataforma de genómica y bioinformática

de INEI-ANLIS (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G Malbran") [2].

Se suma a la secuenciación genómica las primeras fotos de microscopía electrónica del virus que fue realizada por los investigadores del servicio de microscopía electrónica INEI-ANLIS (**Figura 1**) [3].

El reservorio natural de estos virus son los murciélagos de herradura, sin embargo, la recombinación genética dentro de huéspedes intermedios produce cepas contagiosas que son altamente patógenas para los humanos.1 En el caso del SARS-CoV fue la civeta de palma enmascarada y en el MERS-CoV fue el camello dromedario [4]. Un reciente estudio ha detectado un coronavirus similar al SARS-CoV-2 en el malayo pangolin (manis javanica) una de las especies de contrabando que se encuentra en el mercado de Huanan (Wuhan), como huésped incidental [5].

Para mediados de abril de 2020, ocurrieron más dos millones de casos en al menos 185 países con una tasa de mortalidad de aproximadamente del 5.4% [6].

Los pacientes desarrollan signos y síntomas en promedio de 5-6 días después de la infección (rango 1-14 días). Los síntomas habituales incluyen fiebre, tos, dificultad respiratoria y dolor muscular. Otros síntomas asociados son dolor de garganta, rinorrea, cefalea y síntomas gastrointestinales [7]. También se informó que el 5% de los pacientes experimentaron hipogeusia, hiposmia o anosmia, que podría explicarse por la inflamación de la mucosa nasal durante la infección por SARS-CoV-2, siendo las primeras señales de advertencia y una indicación de autoaislamiento temprano [8].

El curso clínico por COVID-19, exhibe un amplio espectro de patrones de progresión y gravedad, donde algunos pacientes pueden necesitar admisión a la unidad de cuidados intensivos, los cuales pueden progresar a una lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome de activación macrofágica (MAS) y/o linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH), seguida de sepsis grave con shock e incluso una disfunción orgánica múltiple que le provocaría la muerte [9].

Cabe destacar que el 80% de los pacientes infectados, cursaran la enfermedad con síntomas leves, el 15% con síntomas severos

y el 5% restante, transcurrirá la enfermedad con cuadros clínicos graves. Un dato no menor es que existe un gran porcentaje de pacientes (se estima un 30%) que serán asintomáticos, pero con la capacidad de transmitir el virus a la población [10].

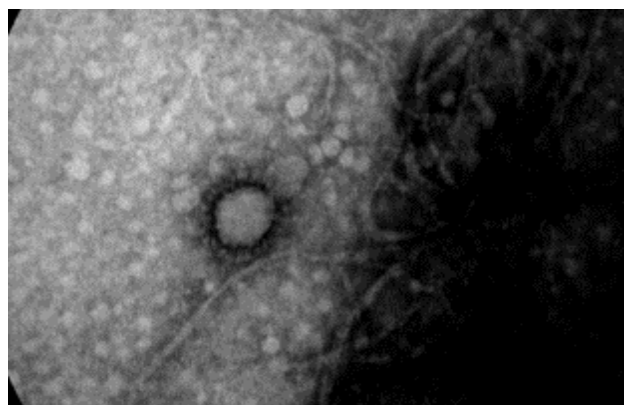
El diagnóstico se determina con muestras de vías aéreas superiores (nasofaríngeas u orofaríngeas) y/o del tracto respiratorio inferior (tubo endotraqueal o lavado broncoalveolar) a través del análisis de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) [11].

Como actualmente no existe un tratamiento específico para la neumonía por COVID-19, el manejo clínico enfatiza la importancia del control sintomático, la prevención de complicaciones y la transmisión nosocomial. Al momento se postulan diferentes tratamientos, como la inhibición del ARN polimerasa dependiente de ARN, inhibición de la proteasa viral, bloqueo de la fusión de la membrana celular, fármacos que mejoran el sistema inmune innato y/o atenúan la respuesta inflamatoria y células presentadoras de antígeno artificiales específicas de patógeno [1,12].

Actualmente en Argentina existen nueve terapias biológicas aprobadas para psoriasis, estos medicamentos son diseñados para dirigirse a mediadores inflamatorios, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 12/23 (IL12/23), interleuquina 17 (IL-17) e interleuquina 23 (IL-23) y para hidradenitis supurativa existe solamente la indicación de anti-TNF (adalimumab).

Aunque los perfiles de seguridad de estos agentes biológicos son preferibles a los de tratamientos inmunosupresores convencionales, se dispone de datos generales sobre el riesgo de infección para agentes biológicos, donde típicamente se reportan bajas tasas de infecciones de las vías aéreas superiores [13].

Existe la preocupación de que estos agentes puedan reducir la resistencia a la infección, aumentar la incidencia y gravedad de COVID-19 en esta población. No hay datos específicos sobre como la terapia biológica afecta a pacientes infectados por coronavirus, por este motivo presentamos dos casos de pacientes con patologías dermatológicas (psoriasis e hidradenitis supurativa) que se encuentran en tratamiento con adalimumab y presentaron COVID-19 (**Tabla 1**).



**Figura 1** Microscopía Electrónica del SARS-CoV-2.

**Tabla 1.** Características de los pacientes y evolución clínica.

Paciente	Patología	Adalimumab (posología)	COVID - 19			Observaciones
			Sintomatología	Duración	Resolución	
Femenino 56 años	Psoriasis severa 22 años <sup>a</sup>	40mg cada 14 días 5 años <sup>b</sup>	Anosmia	2 días	Sin complicaciones	Retrasa la aplicación 8 días
Femenino 22 años	Hidradenitis Supurativa 5 años <sup>a</sup>	80mg cada 14 días 40 meses <sup>b</sup>	Fiebre Dolor de garganta Odinofagia	3 días	Sin complicaciones	Sin interrupción de la terapia biológica

a. Tiempo de evolución de la enfermedad  
b. Duración del tratamiento

## Inmunopatología

El 90-95% de los pacientes tendrán una “respuesta inmune protectora”, causada por replicación viral mínima, acción temprana de interferones tipo I, II y III, aumento moderado del infiltrado de monocitos, macrófagos, neutrófilos y citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, entre otras). En consecuencia una mínima apoptosis de células epiteliales y endoteliales, reducción de la permeabilidad vascular, óptima respuesta inmunológica innata/adaptativa y eliminación efectiva del virus. Dejando así una inmunidad protectora en el individuo (IgM, IgG e IgA).

El 5-10% de los casos tendrán una “respuesta inmune disregulada”, que se denomina “tormenta de citoquinas” que provoca un efecto citopático en el pulmón, con una evasión viral de la inmunidad del paciente, además de patologías que tienen características similares al MAS y sHLH.

Presenta una replicación viral intensa, acción tardía de interferones tipo I, II y III, aumento severo del infiltrado de monocitos, macrófagos, neutrófilos y citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, entre otras). En consecuencia una mayor apoptosis de células epiteliales y endoteliales, aumento de la permeabilidad vascular, subóptima respuesta inmunológica innata/adaptativa y una alteración en la eliminación del virus. Desencadenando ALI y/o SDRA, elevando la morbi-mortalidad.

La inflamación excesiva y destrucción de los tejidos parece estar relacionada con una activación defectuosa de células NK y linfocitos T CD8+ que no logran eliminar los macrófagos activados, condicionando su acumulación, por consiguiente un mayor aumento de citoquinas y generar la hemofagocitosis en medula ósea.

Esta respuesta exagerada cursa con marcada linfopenia, tromcitopenia y parámetros inflamatorios elevados de IL-6, ferritina, PCR, dimero D, procalcitonina, etc.) [14-17].

### Caso I

Paciente femenino de 56 años, afectada por psoriasis desde los 34 años, que se presentó inicialmente como una eritrodermia con buena respuesta a la Ciclosporina inicialmente, luego continuó con terapias tópicas y Metotrexato 20 mg/semana con falla secundaria después de varios años. Desde hace cinco años se encuentra en tratamiento con Adalimumab 40 mg con esquema habitual, con aplicaciones el 28 de febrero y 13 de Marzo 2020.

El 05 de Marzo, comenzó con anosmia de dos días de duración, síntoma al cual no le dio importancia y no estaba relacionado con

manifestaciones de COVID-19 en ese momento. El 13 de marzo, se aplica Adalimumab 40mg y ese mismo día se comunican con la paciente para que se realizara un hisopado nasofaríngeo por tener contacto estrecho con paciente positivo para SARS-CoV-2. El 21 de marzo, el test informa resultado positivo con lo cual se indico el aislamiento.

La paciente nos informa a través de un llamado telefónico el cuadro clínico y se indica la suspensión de la terapia biológica aunque no presentaba registros febriles, dolor de garganta, tos o dificultad respiratoria.

Se solicito un laboratorio que revelo aumento de la eritrosedimentación (95 mm/h), proteína C reactiva (5.13 mg/dl) con resto de parámetros normales.

La paciente continuó con buena evolución. Se realizo primer control con RT-PCR el 28 de marzo, con resultado negativo a los tres días. Refiere un rebrote de su patología de base a los cinco días por lo cual decide continuar con las aplicaciones de Adalimumab 40 mg, a pesar de no cumplir con los criterios de curación. Actualmente la paciente no presenta complicaciones.

### Caso II

Paciente femenino de 22 años, que padece hace 5 años una hidradenitis supurativa severa, con compromiso axilar e inguinal, IHS4 severo. Refractario a terapias locales y antibióticos sistémicos. La paciente inicio tratamiento con Adalimumab 40 mg/semana, durante 3 años, rotando su posología a 80 mg cada 14 días, hace 4 meses, con buena respuesta. Ultima aplicación el 09 de marzo 2020.

Comienza el 11 de marzo con fiebre (37.8°C), dolor de garganta y odinofagia que duro tres días. La paciente nos informa su situación clínica; se le indica la suspensión de la terapia biológica y que se comuniquen con el centro de atención telefónica del Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires para su diagnostico y seguimiento.

No obtiene respuesta desde los centros sugeridos. Al presentar mejoría clínica la paciente decide continuar con la aplicación de la medicación (23 de marzo).

El 28 de marzo, su pareja presenta sintomatología sugerente de COVID-19, por cual se realiza test RT-PCR en hospital público y a los 7 días obtiene resultado positivo. Por contacto estrecho y de acuerdo a los antecedentes clínicos de la paciente se le indica el test confirmando diagnostico. La paciente no presenta ninguna sintomatología y continuó con su terapia biológica en

contraposición a la indicación médica. A la fecha la paciente no presenta complicaciones.

## Discusión

En COVID-19, las citoquinas inflamatorias asumen un doble comando, en primer lugar provocan la activación de la respuesta inmune efectiva, mientras que en segundo lugar pueden mediar el desarrollo de un estado hiperinflamatorio.

Las terapias antiinflamatorias/inmunomoduladoras podrían beneficiar a los pacientes, disminuyendo la “tormenta de citoquinas” inducido por el virus y así disminuir su virulencia.

Algunos trabajos muestran que estas terapias inhibirían la expresión génica de las citoquinas en pacientes con artritis reumatoidea en modelos de ratón, así como en células humanas in vitro [18].

También hubo terapias prometedoras con antagonistas de IL-6 (Tocilizumab), anti IL-1 (Anakinra), además de inhibidores JAK y un estudio con un anticuerpo monoclonal anti-IFN-g (Emapalumab) [19-22].

Zhu L y cols informaron un caso de neumonía por SARS-CoV-2, después de un trasplante de riñón que recibe terapia inmunosupresora (Prednisona, Tacrolimus y Micofenolato mofetil) el cual presentó síntomas leves con recuperación rápida [23].

Messina F, y Piaserico S, informaron de un paciente con Artritis psoriásica y Enfermedad de Crohn, en tratamiento con guselkumab 100 mg cada 2 meses en asociación con metotrexato 25 mg/semana con SARS-CoV-2 positivo, el cual presentó nueve días de rinorrea y dos días fiebre, interrumpiendo el metotrexato y posponiendo la aplicación de Guselkumab, luego de casi un mes el cuadro se resolvió sin complicaciones. El eje IL-23 / IL-17 no parece ser fundamental en una respuesta inmune efectiva. Sin embargo, las observaciones realizadas tanto en neumonía por COVID-19 y por otros patógenos muestran que una polarización Th17 aberrante puede correlacionarse con un agravamiento de la enfermedad. En base a estas observaciones, un ensayo clínico que investiga el uso de anti IL-17 asociado a la terapia antiviral está actualmente desarrollándose en China como un posible tratamiento para la infección por COVID-19 [24].

Tursi A y cols describen un paciente con infección por COVID-19 que presenta Enfermedad de Crohn en tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas y mesalazina 3 g/día, el cual presentó fiebre y dolor torácico que remitió a los 5 días, únicamente con terapia de sostén. No presentó modificaciones en su patología de base continuando con su tratamiento biológico [25].

Por lo tanto, no todo tratamiento inmunosupresor puede causar empeoramiento clínico, debido probablemente a diferentes mecanismos para suprimir la activación de la inmunidad y sabiendo que el TNF- $\alpha$  se sobreexpresa en el SDRA, podría reforzar la hipótesis de utilizar adalimumab para tratar pacientes infectados.

En el Hospital Changzheng de Shanghai (China) se está desarrollando un ensayo aleatorizado, abierto y controlado para la eficacia y seguridad de Adalimumab en el tratamiento de 30

pacientes con neumonía por coronavirus [26].

Nuestros dos pacientes presentaron cuadros clínicos leves de COVID-19 con buena recuperación, sin que haya agravado sus patologías de base. El primer caso pospuso su aplicación 8 días y el segundo continuo con su esquema habitual.

Considerando que la vida media del adalimumab es de aproximadamente dos semanas, los pacientes presentaron concentraciones plasmáticas de la droga en el transcurso de la enfermedad viral.

A la luz de estos datos, los pacientes en tratamiento con terapias biológicas, podrían continuar con el esquema indicado para su patología de base, ya que no tendría un efecto negativo en la infección con SARS-CoV-2. Aunque todavía es muy temprano para pronosticar el riesgo de infección y gravedad de la enfermedad en pacientes infectados, es probable que siga el curso habitual previamente informado como ocurre con otros virus respiratorios adquiridos de la comunidad.

## Referencias

1. Yung-Fang T, Chian-Shiu C, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, et al. (2020) A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci* 21: E2657.
2. Comunicación de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G Malbran”, 8 de Abril de 2020.
3. Comunicación de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G Malbran”, 22 de Abril de 2020.
4. Chan JFW, Lau SK (2015) Middle east respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 28: 465-522.
5. Lam TTY, Shum MMH, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, et al. (2020) Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020: 1-6.
6. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506.
8. Mao L, Wang M (2020) Neurological manifestations of hospitalized patients with covid-19 in wuhan, china: A retrospective case series study. *Ssrn Electron J* 2020.
9. Paraskevis D, Kostaki E (2020) Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* 79: 104212.
10. Wang D, Hu B (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061
11. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Yang F, et al. (2020) Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 71: 778-785.
12. Hicks P, Cooper DJ (2008) The Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med* 10: 304-377.

13. Brownstone ND, Thibodeaux QG, Reddy VD, Myers BA, Chan SY, et al. (2020) Novel coronavirus disease (COVID-19) and biologic therapy in psoriasis: Infection risk and patient counseling in uncertain times. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020: 1-11.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, et al. (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Engl J Med* 382: 1708-1720.
15. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, et al. (2020) On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 72: 1059-1063.
16. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, et al. (2020) Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol* 189: 428-437.
17. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M (2020) COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 50: 620-632.
18. Lu C, Li S, Liu Y (2020) Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with covid-19. *Ann Rheum Dis* 79: 737-739.
19. Chinese Clinical Trial Registry (2020) A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19).
20. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, et al. (2020) Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 395: e30-e31.
21. Shakoory B, Carcillo JA, Joseph A, Winn CW, Richard LA, et al. (2016) Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: Reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med* 44: 275-281.
22. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324021>
23. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 20: 1859-1863.
24. Messina F, Piaserico S (2020) SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-23 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34: e254-e255.
25. Tursi A, Angarano G, Monno L, Saracino A, Signorile F, et al. (2020) Covid-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut* 69: 1364-1365.
26. <http://www.chictr.org.cn/>